TIAPRID ZUR BEHANDLUNG DER SPÄTDYSKINESIEN

Eine Placebo - kontrollierte Doppelblindstudie

SUSANNE AUBERGER

Diss
München

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0005

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. H. Hippius

TIAPRID ZUR BEHANDLUNG DER SPÄTDYSKINESIEN

- Eine Placebo - kontrollierte Doppelblindstudie -

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susanne Auberger
aus
München
1 9 8 4

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter :

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 6. 84

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

I N H A L T

		Seite
1.	EINLEITUNG	2
1.1	BESCHREIBUNG	2
1.1.1	Vorbemerkung	2
1.1.2	Nosologie	3
1.1.3	Häufigkeit	4
1.1.4	Risikofaktoren	4
1.1.5	Reversibilität	5
1.1.6	Pathophysiologie	6
1.2	ZUR THERAPIE DER SPÄTDYSKINESIE	10
1.2.1	Dopamin-blockierende Substanzen	10
1.2.2	"dopamin depleting drugs"	12
1.2.3	Dopamin-Agonisten	12
1.2.4	Cholinerge Substanzen	13
1.2.5	GABA-(γ-Amino-Buttersäure-)erge Substanzen	13
1.2.6	Lithium und andere Substanzen	14
1.2.7	Zusammenfassung	14
1.3	TIAPRID	15
1.3.1	Chemie	15
1.3.2	Pharmakokinetik	16
1.3.3	Pharmakologische Wirkungen	16
1.3.4	Klinische Studien	18
1.3.5	Unerwünschte Wirkungen	23
1.4	ZIEL DER UNTERSUCHUNG	24
2.	METHODIK	25
2.1	PATIENTENAUSWAHL	25
2.2	STUDIENDESIGN	33
2.2.1	Zeitliche Gliederung der Studie	33
2.2.2	Dosierungsschema	34
2.2.3	Untersuchungsraster	35
2.3	UNTERSUCHUNGSMETHODEN	35
2.3.1	Skalen	35
2.3.2	Durchführung der einzelnen Untersuchung	38
2.3.3	Begleitende Untersuchungen	40
2.4	ABBRECHER	40

Seite

2.5 BESCHREIBUNG DER BEOBACHTETEN BEWEGUNGSSTÖRUNGEN 41
2.5.1 Allgemeine Charakteristika 41
2.5.2 BLM-(bucco-linguo-masticatorisches) -Syndrom 42
2.5.3 Dyskinesien des Rumpfes 43
2.5.4 Dyskinesien der oberen Extremität 43
2.5.5 Dyskinesien der unteren Extremität 44
2.5.6 Häufigkeit der einzelnen Dyskinesien 44

3. STATISTISCHE VERFAHREN 46

4. ERGEBNISSE 47

4.1 VERÄNDERUNG DER BEWEGUNGSSTÖRUNGEN 47
4.1.1 Oro-faziale Dyskinesien 47
4.1.1.1 BLM-(bucco-linguo-masticatorisches) -Syndrom 48
4.1.1.2 Unterkiefer-Dyskinesien 54
4.1.1.3 Zungen-Dyskinesien 57
4.1.1.4 Andere Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches 60
4.1.1.5 Oro-faziale Bewegungsstörungen (SKAUB-Skala) 60
4.1.2 Dyskinesien der Oberen Extremität 62
4.1.3 Dyskinesien der Unteren Extremität 64
4.1.3.1 Dyskinesien der Fußgelenke 64
4.1.3.2 Zehen-Dyskinesien 65
4.1.3.3 "stamping movements" 66
4.1.4 Rumpf-Dyskinesien 66

4.2 PARKINSONOID 67

4.3 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN 72

4.4 SERUMSPIEGEL 74
4.4.1 Tiaprid 74
4.4.2 Prolaktin 75
4.4.3 Korrelation von Tiaprid- und Prolaktin-Siegel 76
4.4.4 missing data 76

4.5 EEG-BEFUNDE 77

4.6 PSYCHOPATHOLOGIE 79

		Seite
5.	DISKUSSION	81
5.1	PATIENTENAUSWAHL	82
5.2	METHODIK	87
5.2.1	Studiendesign	87
5.2.2	Skalen	89
5.3	ERGEBNISSE	91
5.3.1	Die Wirkung von Tiaprid auf die Spätdyskinesie	91
5.3.1.1	Vergleich der Gruppen (Randomisierung)	91
5.3.1.2	Wirkung von Tiaprid auf das BLM-Syndrom	93
5.3.1.3	Veränderung des BLM-Syndroms unter Placebo	94
5.3.1.4	Gruppenvergleich	97
5.3.1.5	Einzelsymptome der Spätdyskinesie	97
5.3.1.6	Vergleich mit der Literatur	99
5.3.2	Parkinsonoid	103
5.3.3	Prolaktin-Serumspiegel	105
5.3.4	Tiaprid-Serumspiegel	106
5.3.5	Unerwünschte Wirkungen	107
5.3.6	EEG-Befunde	108
5.3.7	Psychopathologie	109
5.4	SCHLUSSFOLGERUNG	110
6.	ZUSAMMENFASSUNG	111
7.	ANHANG	115
7.1	TABELLEN 17 - 31	115
7.2	ROHWERTE	131
7.3	SKALEN	148
8.	LITERATUR	155

Herrn Professor H. Hippius danke ich für die Überlassung des Themas.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. W. Greil, dessen intensive Betreuung in Planung, Durchführung und Auswertung der Studie eine wesentliche Hilfe darstellte.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. E. Rüther für Unterstützung und Beratung bei Planung und Organisation der Studie.

Die klinischen Untersuchungen wurden von Februar bis Juli 1982 im Bezirkskrankenhaus Haar bei München durchgeführt. Dem Herrn Direktor Dr. C. Schulz, dem damaligen stellvertretenden Direktor Dr. Bischof sowie allen Ärzten und dem Pflegepersonal bin ich zu großem Dank verpflichtet.

Weiterhin möchte ich den Patienten danken für ihre Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen.

Nicht zuletzt danke ich auch den Herren Dr. Scherer und Schwarz für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchung.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden vorgetragen auf dem 13. Nürnberger Symposion der AGNP (5. - 8. Oktober 1983)

1. EINLEITUNG

1.1 BESCHREIBUNG DER SPÄTDYSKINESIE

1.1.1 Vorbemerkung

Bei der Spätdyskinesie handelt es sich um eine der charakteristischen Bewegungsstörungen, welche im Verlauf einer neuroleptischen Therapie auftauchen können. Der Bedeutung neuroleptischer Therapie entsprechend hat die Spätdyskinesie nach der erstmaligen Beschreibung durch SCHÖNECKER (122) 1957 eingehende Untersuchung erfahren (Literaturübersichten bei CRANE (37), WÖLLER & TEGELER (142). Dennoch sind bis heute wesentliche Fragen - vor allem die der Pathophysiologie und der Therapie der Spätdyskinesie - ungeklärt.

Die klinische Symptomatik der Spätdyskinesie besteht in unwillkürlichen, den Patienten häufig nicht bewußten Bewegungsstörungen vor allem im oralen Bereich, seltener auch an der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur. Diese Bewegungsstörungen können sehr unterschiedliche Schweregrade haben; in ausgeprägten Fällen können diese Bewegungsstörungen zu körperlicher und sozialer Behinderung des Patienten führen.

Von den anderen im Verlauf neuroleptischer Therapie beobachteten Bewegungsstörungen, der Frühdyskinesie und dem Parkinsonoid, unterscheidet sich die Spätdyskinesie neben der eigentlichen klinischen Symptomatik in folgenden Punkten:

- jene treten in zeitlich engem Zusammenhang mit dem Beginn der Therapie auf, die Spätdyskinesie oft erst nach jahrelanger Applikation von Neuroleptika;
- Frühdyskinesie und Parkinsonoid verschwinden im Normalfall bei Abbruch der neuroleptischen Therapie, die Spätdyskinesie kann nach dem Absetzen der Medikation persistieren oder sich verschlechtern;
- Frühdyskinesie und Parkinsonoid sprechen gut auf Anticholinergica an, die Spätdyskinesie kann durch Anticholinergica nicht nur nicht gebessert, sondern vielmehr verschlechtert oder überhaupt erst hervorgerufen werden.

Charakteristisch für die Spädyskinesie ist nach allgemeiner Auffassung ihre starke Abhängigkeit von Vigilanz und psychischer Verfassung des Patienten (65,69, 71), als typisch kann weiterhin ihre zeitweilige willkürliche Unterdrückbarkeit und die Provozierbarkeit durch Willkürbewegungen in anderen Körperbereichen gelten (44).

1.1.2 Nosologie

Nach wie vor besteht keine vollständige Übereinstimmung über die nosologische Abgrenzung der Spätdyskinesis: ihr "Leitsymptom" stellen die Bewegungsstörungen der oralen Region im Sinne des BLM (bucco-linguomasticatorischen)-Syndromes dar. Über die Zugehörigkeit von Bewegungsstörungen der Extremitäten und des Rumpfes liegen unterschiedliche Angaben vor. Nach einer im Bezirkskrankenhaus Haar bei München durchgeführten epidemiologischen Studie (69) können neben den oro-fazialen Dyskinesien die der Finger, Fußgelenke, Zehen und des Rumpfes als der Spätdyskinesie zu-

gehörig betrachtet werden, ein fragliches Symptom stellen die sogenannten "stamping movements" dar. Nicht als Symptome einer Spätdyskinesie werden in der genannten Studie die eher athetoiden Bewegungen der Arme und Handgelenke angesehen.

1.1.3 Häufigkeit

Epidomiologische Studien konnten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen langjähriger Behandlung mit Neuroleptika und dem Auftreten der Spätdyskinesie nachweisen (7). Über ihre Häufigkeit liegen unterschiedliche Angaben vor: in der 36 Studien aus den Jahren 1960 - 1980 auswertenden Übersicht von JESTE et al. (78) wurde ein durchschnittliches Vorkommen von 17,5 % bei neuroleptikabehandelten Patienten errechnet, wobei die Angaben in den einzelnen Studien zwischen 0,5 % und 50 % schwankten. Die bereits genannte epidemiologische Untersuchung im Bezirkskrankenhaus Haar bei München zeigte eine Prävalenz von 21 % (69).

1.1.4 Risikofaktoren

Eine große Anzahl von zur Entwicklung einer Spätdyskinesie disponierenden Faktoren ist diskutiert worden, ohne daß in allen Punkten Einigkeit erzielt werden konnte:

- Ein nahezu linearer Zusammenhang besteht zwischen der Häufigkeit der Spätdykinesie und dem Alter der Patienten (9,22,69,97).
- Die von vielen Autoren diskutierte höhere Prävalenz bei Frauen (9,129,131) konnte in anderen Studien nicht bestätigt werden (22,73,97).

- Weitgehende Übereinstimmung besteht darüber, daß in den Spätdyskinesien eine Folge langdauernder Behandlung mit Neuroleptika und kein Symptom einer schizophrenen Erkrankung zu sehen ist. Diese Annahme wird jedoch von einzelnen Autoren bestritten (103).
- Eine große Anzahl von Autoren sah in zerebralen Vorschäden einen disponierenden Faktor (22,47,53, 70). In neuester Zeit teilten RÜTHER & HAAG (118) mit, daß bei Patienten mit Spätdyskinesie signifikant häufiger eine Minderbegabung, eine computertomographisch diagnostizierte Hirnatrophie oder eine entzündliche Erkrankung des ZNS nachgewiesen werden konnte. Dem entspricht auch das Ergebnis einer vergleichenden testpsychologischen Untersuchung von schizophrenen Patienten mit und ohne Spätdyskinesie (50): die Gruppe der Patienten mit Spätdyskinesien erzielte bei der Testung der intellektuellen Fähigkeiten deutlich schlechtere Ergebnisse und zeigte stärker ausgeprägte zerebrale Degenerationsprozesse.
- Keine sicheren Angaben lassen sich aus der Literatur gewinnen zu der Frage, wieweit eine vorausgegangene Elektrokrampftherapie einen disponierenden Faktor darstellt (44,69,71).

1.1.5 Reversibilität

Auch die Untersuchungen zur Reversibilität der Spätdyskinesie haben bisher zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt.
Mehrere Autoren berichten von einem Persistieren der Bewegungsstörungen bis zu 4 Jahre nach dem Absetzen der Neuroleptika (121). Es wurde daraus der Schluß ge-

zogen, daß es sich bei dem der Spätdyskinesie zugrunde liegenden Mechanismus um eine möglicherweise irreversible Schädigung handelt (37, 71). Die Suche nach einem entsprechenden, für die Spätdyskinesie spezifischen neuropathologischen Substrat erbrachte bisher kein eindeutiges Resultat (24, 109,138).
JESTE et al. (77) verwiesen darauf, daß in der bisherigen Diskussion der Prozentsatz von Spätdyskinesien, die nach dem Absetzen der Neuroleptika reversibel waren, zwischen 0 % (104) und über 90 % (110) schwankte. Sie zeigten für ihre eigene Gruppe von Patienten mit persistierenden Spätdyskinesien, daß diese im Vergleich zu Patienten mit reversiblen Spätdyskinesien signifikant länger mit Neuroleptika behandelt worden war und eine größere Zahl von Behandlungsintervallen aufwies. Andere Autoren stellten bei Patienten mit vorausgegangener organischer Hirnschädigung (47) sowie mit stark ausgeprägten Dyskinesien (69,70) eine größere Neigung zur Persistenz der Spätdyskinesien fest. Dagegen konnte bei jüngeren Patienten ein höherer Anteil reversibler Dyskinesien beobachtet werden (44, 110).

1.1.6 Pathophysiologie

Da bisher kein für die Spätdyskinesie spezifisches neuropathologisches Substrat gefunden werden konnte, kommt den Forschungen auf dem Gebiet der Pathophysiologie besondere Bedeutung zu. Die Ähnlichkeit der Symptome der Spätdyskinesie mit den Bewegungsstörungen bei der Chorea Huntington und mit den im Rahmen einer Therapie des Morbus Parkinson mit L-Dopa beobachteten Hyperkinesen ließ für die Spätdyskinesie auf einen dopaminergen Entstehungsmechanismus im Sinne einer relativen Dopamin-Überfunktion schließen (84,138).

Diese Vorstellung fand ihre Bestätigung in der Tatsache, daß die Spätdyskinesie auf anticholinerge und dopaminerge Substanzen mit einer Verstärkung der Symptome reagiert, wogegen cholinerge und antidopaminerge Substanzen eine abschwächende Wirkung haben.

Andererseits mußte die Tatsache erklärt werden, daß die für die Entstehung der Spätdyskinesie als verantwortlich anzusehenden Neuroleptika zugleich auch das sog.Parkinson-Syndrom provozieren können, dessen Herleitung aus einer Dopamin-Unterfunktion als gesichert gilt und das dementsprechend gut durch Anticholinergica beeinflußbar ist. Neuroleptika entfalten ihre antipsychotischen und offenbar auch ihre motorischen Wirkungen auf dem Wege einer Blockade der dopaminergen Systeme in limbischem System und Striatum (1). Damit kann die Entstehung des Parkinson-Syndroms erklärt werden. Andererseits ist diese Rezeptor-Blockade, die als eine Art chemischer Denervation (86) angesehen wird, offensichtlich nicht so vollständig, daß sie ein Parkinson-Syndrom im Sinne einer obligaten Nebenwirkung hervorrufen könnte. Offenbar gibt es Kompensationsmechanismen, die trotz antidopaminerger Medikation ein deutliches Überwiegen der cholinergen Seite zu verhindern vermögen.

Eine weitere klinische Beobachtung mußte erklärt werden, nämlich die - im Unterschied zu Frühdyskinesie und Parkinson-Syndrom - lange Latenzzeit bis zum Auftreten einer Spätdyskinesie. Die pathophysiologische Theorie einer Supersensitivität (84, 86, 138) dopaminerger Rezeptoren sollte die genannten Befunde erklären. Nach dieser Theorie reagieren die langfristig mit Neuroleptika blockierten Rezeptoren mit einer Vergrößerung ihrer Zahl und somit ihrer Sensitivität.

Diese Supersensitivität nimmt der genannten Theorie zufolge ein Ausmaß an, in dem die neuroleptische Blokkade der Dopaminrezeptoren nicht nur kompensiert, sondern darüber hinaus ein über Jahre konstantes dopaminerges Übergewicht hergestellt wird.

Mit Hilfe dieser Theorie kann nicht nur das Persistieren der Bewegungsstörungen nach dem Absetzen der neuroleptischen Medikation verständlich gemacht werden, sondern auch die häufig beobachtete Verschlechterung der Symptomatik bei einer Verminderung der neuroleptischen Dosis sowie umgekehrt die Abnahme der Bewegungsstörungen bei einer Erhöhung der Dosis.

Die Hypothese einer Toleranz- und Supersensitivitätsentwicklung von Rezeptoren während einer Neuroleptika-Behandlung konnte durch tierexperimentelle Befunde gestützt werden. Langfristig mit Neuroleptika behandelte Tiere zeigten nach dem Absetzen der Neuroleptika überschießende Reaktionen auf die Zufuhr dopaminerger Substanzen (117,137). Weitere Versuche ergaben, daß nach längerer Zufuhr von Neuroleptika zunehmende Dosen benötigt wurden, um Apomorphin-induzierte Bewegungsstereotypien zu antagonisieren (137).

Trotz den genannten Befunden ist die Supersensitivitätstheorie nicht unbestritten: So wiesen RÜTHER & HAAG (118) auf die fragliche Übertragbarkeit der in Tierexperimenten erhobenen Befunde auf die Genese der Spädyskinesie hin.

Als Ergänzung zur Theorie der supersensitiv gewordenen Dopamin-Rezeptoren haben GERLACH et al. (58) von einer "reduzierten biologischen Pufferkapazität" gesprochen. Gemeint ist damit eine Einschränkung der Fähigkeit, bei exogener Einflußnahme die innere

Homöostase für das Dopamin-Acetylcholin-Gleichgewicht aufrecht zu erhalten. Die Hypothese einer reduzierten biologischen Pufferkapazität bei Patienten mit Spätdyskinesien wird auch durch die klinische Beobachtung gestützt, daß bei Patienten unter Neuroleptika die Behandlung des Parkinsonoids mit einer Verschlechterung der Spätdyskinesie und umgekehrt eine Besserung der Spätdyskinesie mit einer Verstärkung des Parkinsonoids verbunden sein kann.

Für dieses Modell spricht auch die Beobachtung an Patienten mit Morbus Parkinson, welche unter einer Behandlung mit L-Dopa Dyskinesien entwickelten: bei diesen Patienten waren innerhalb kurzer Zeiträume Schwankungen zwischen dyskinetischen Symptomen und denen des Morbus Parkinson zu sehen (58, 63). Zuletzt lassen sich mit diesem Modell die "subklinischen" Spätdyskinesien erklären: offenbar gibt es in der Entwicklung von Spätdyskinesien Zwischenstufen, bei denen das zunächst noch erhaltene Gleichgewicht durch Zufuhr von Anticholinergica gestört, die Spätdyskinesie also manifest gemacht werden kann (98).

Aber auch mit der genannten Hypothese kann noch nicht ein mögliches Nebeneinander von Symptomen des Parkinsonoids und der Spätdyskinesie erklärt werden. Von mehreren Autoren wird daher die Existenz von verschiedenen Dopamin-Rezeptor-Typen postuliert. COSTALL & NAYLOR (31) unterschieden zwei Typen: DA_1 (Provokation motorischer Hyperaktivität) und DA_2 (Auslösung von Dyskinesien) (vgl. 30,84). Neuroleptika können nach dieser Theorie unspezifisch alle Dopamin-Systeme gleichzeitig blockieren und damit sowohl Akinesen hervorrufen (DA_1-Inhibition) wie auch Dyskinesien verbessern (DA_2-Inhibition).

In Tierexperimenten konnten COSTALL & NAYLOR nachweisen, daß Oxiperomid und Tiaprid relativ spezifisch DA_2-blockierende Substanzen darstellen (31). (S.auch Kap. 1.3.3).
Nach diesen Befunden müßte also eine Spätdyskinesie durch Substanzen wie Oxiperomid und Tiaprid gebessert werden können, ohne daß diese Behandlung zur Entstehung oder Verstärkung eines Parkinsonoids führt.

1.2 ZUR THERAPIE DER SPÄTDYSKINESIE

In der Therapie der Spätdyskinesie wurde eine Vielzahl von Substanzen erprobt, wobei den jeweiligen Therapieansätzen sehr unterschiedliche theoretische Konzepte zugrunde lagen.

1.2.1 Dopamin-blockierende Substanzen

Die übliche Therapie extrapyramidalmotorischer Störungen wie Chorea Huntington, Torticollis spasticus u.a. ist die Anwendung von Neuroleptika. Geht man in der Theorie der Spätdyskinesie von der pathophysiologischen Vorstellung der Übersensibilisierung der dopaminergen Rezeptoren aus, so erscheint auch hier die Anwendung von neuroleptisch wirkenden Substanzen sinnvoll: diese vermögen über eine verstärkte Blockierung der dopaminergen Rezeptoren eine Verminderung der dyskinetischen Symptomatik zu bewirken. In diesem Sinne teilte HADDENBROCK (70) 1964 mit, daß bei langfristig mit Neuroleptika behandelten Patienten mit einer Spätdyskinesie eine Erhöhung der neuroleptischen Dosis eine Besserung herbeiführen kann. Diese Beobachtung wurde in einer Reihe von Studien bestätigt (53,71,80,81,82).

Es stellte sich allerdings bald heraus, daß auf diese Weise keine anhaltende Besserung der Spätdyskinesie erzielt werden kann. Darüber hinaus erscheint es als problematisches Vorgehen, diejenige Substanzgruppe, welcher man die Verursachung der Spätdyskinesie zuzuschreiben pflegt, zugleich als therapeutische Agens gegen diese einzusetzen.

Das Interesse mußte daher verstärkt den Substanzen gelten, denen eine selektive Blockade der DA_2-Rezeptoren zugeschrieben wird (z.B. Metoclopramid, Oxiperomid, Sulpirid, Tiaprid). In der Therapie der L-Dopa-induzierten Dyskinesien konnten Oxiperomid (8) und Tiaprid (90) als wirksam erwiesen werden. Für die Behandlung der Spätdyskinesie liegen klinische Studien mit Tiaprid (s.u.) und Sulpirid vor: CASEY et al. (19) testeten in einer kontrollierten Studie Sulpirid an 11 Patienten mit Spätdyskinesien. Bei Dosierungen, die nach anfänglich 400 mg/Tag je nach der subjektiven Symptomatik bis auf 2100 mg/Tag gesteigert wurden, konnte eine hochsignifikante Besserung erzielt werden, ohne daß dabei ein deutlicher Anstieg des Parkinsonoids beobachtet wurde.

Sulpirid und die anderen Substanzen dieser Reihe gelten nichtim strengen Sinne als Neuroleptika. Dennoch ist für Sulpirid (wie auch für Metoclopramid u.a.) als Nebenwirkung eine Erhöhung des Serum-Prolaktinspiegels und ein Anstieg der Homo-Vanillinmandelsäure-Ausscheidung nachgewiesen werden.

1.2.2 "dopamin depleting drugs"

Eine weitere therapeutische Möglichkeit liegt darin, daß man versucht, den Spiegel an verfügbarem Dopamin zu senken. So blockiert z.B. Reserpin die Wiederaufnahme von Dopamin und anderen biogenen Aminen in die Speichervesikel und bewirkt auf diese Weise eine Entleerung der endogenen Dopamin-Reserven. Mehrere offene Studien zeigten einen antidyskinetischen Effekt des Reserpin (140,141, vgl. 93). Widersprüchliche Berichte liegen vor über die Wirksamkeit von α-methyl-Dopa, das über die Hemmung der Dopa-Decarboxylase-Aktivität ebenfalls zu einer Entleerung der Dopaminspeicher führt (141).

MACKAY (93) wies auf die möglichen Vorteile der dopamin-depleting-drugs hin: ihre offenbar relativ lang anhaltende Wirkung und ihre Unfähigkeit, selbst wieder eine Spätdyskinesie zu evozieren.

1.2.3 Dopamin-Agonisten

In einer Reihe von Studien ist belegt worden, daß dopaminerge Substanzen die Symptome der Spätdyskinesie verstärken können (58,74). Daneben aber werden von einigen Autoren Erfolge in der Behandlung der Spätdyskinesie mit Hilfe von L-Dopa berichtet (17,56), auch wenn die kleinen Fallzahlen hier zunächst noch keine statistisch fundierten Aussagen erlaubten. Es besteht aber die theoretische Möglichkeit, daß mit Dopamin-Agonisten eine Desensibilisierung der hypersensibilisierten postsynaptischen Rezeptoren erzielt werden kann (118).

1.2.4 Cholinerge Substanzen

Eine andere und in zahlreichen Studien überprüfte Möglichkeit besteht darin, das gestörte Gleichgewicht von Dopamin und Acetylcholin von Seiten des Acetylcholin zu korrigieren. In z.T. doppelt-blinden Studien wurden folgende cholinerge Substanzen erprobt:

- Physostigmin erbrachte eine signifikante Besserung der dyskinetischen Symptomatik schon nach einer einzelnen Injektion (43,85,132). Andere Autoren wiesen aber auch für Physostigmin nach, daß es eine Spätdyskinesie verstärken kann (vgl. 93).
- Deanol (2-dimethyl-amino-ethanol) bewirkte bei mehreren Untersuchern nur in Einzelfällen eine Verminderung der Symptome (18,128).
- Cholin (42,68,136) und Lecithin als die gebundene Form des Cholins (3,76,102,136) erbrachten in dieser Reihe die überzeugendsten Ergebnisse auch unter den Bedingungen von doppelblinden Studien.

Anzumerken ist allerdings, daß mehrere Autoren auf den allgemein sedierenden Effekt der cholinergen Substanzen hinweisen (136). Damit stellt sich die Frage, ob es sich hier um eine spezifische Therapie handelt.

1.2.5 GABA (γ-Amino-Buttersäure)erge Substanzen

Ausgehend von Befunden, wonach GABAerge Substanzen das dopaminerge System hemmen, wurden zur Behandlung der Spätdyskinesie eine Reihe von Substanzen erprobt, bei denen eine aktivierende Wirkung auf das GABAerge System angenommen wird.

Für Baclofen (63) und Valproinsäure (92) lassen die Ergebnisse bisher noch keine abschließende Würdigung zu.

BOBRUFF konnte mit Clonazepam, einer Substanz aus der Gruppe der Benzodiazepine, denen eine indirekte GABA-mimetische Wirkung zugeschrieben wird, signifikante Erfolge in der Therapie von Patienten mit Spätdyskinesie erzielen (10). Auch hier aber ist fraglich, ob die therapeutische Wirkung nicht im Wesentlichen über eine allgemeine Sedierung erreicht wird.

1.2.6 Lithium und andere Substanzen

Unter den zahlreichen weiteren in der Therapie der Spätdyskinesie erprobten Substanzen konnten mit Lithium in offenen Studien gute Erfolge beobachtet werden, die sich dann in Doppelblindstudien nicht verifizieren ließen (61,127). Da Lithium außerdem eine geringe therapeutische Breite besitzt, hat seine Anwendung bei den oftmals älteren Spätdyskinesie-Patienten keine größere praktische Bedeutung gewonnen.

Weitere Versuche wurden mit Endorphinen (20), Tryptophan (vgl. 80), Amantadin (vgl. 36) u.a. vorgenommen, ohne daß diese Untersuchungen bisher ein klares Ergebnis erbracht haben.

1.2.7 Zusammenfassung

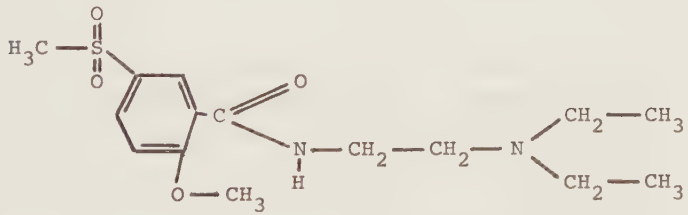
Alle bisherigen Studien lassen damit keinen überzeugenden Ansatz für eine dauerhafte Therapie der Spätdyskinesie erkennen: das Ziel weiterführender Versuche mußte sein, möglichst spezifisch die dyskinetischen

Symptome hemmende Substanzen zu finden, die eine chronische Applikation gestatten, ohne eine deutliche Sedierung der Patienten oder eine erneute Verstärkung der der Spätdyskinesie zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen zu bewirken.

1.3 TIAPRID

1.3.1 Chemie

Das neu entwickelte Pharmakon Tiaprid (TIAPRIDEX^{R}, Hersteller: Schürholz Arzneimittel GmbH München) gehört chemisch neben Metoclopramid und Sulpirid in die Gruppe der Orthopramide (substituierte ortho-methoxy Benzamide). Die chemische Bezeichnung ist N-(2-Diäthylamino-äthyl)-2-methoxy-5 (methyl-sulfonyl)-benzamid. In der Handelsform liegt Tiaprid als Hydrochlorid vor.



Der physiologische Angriffspunkt liegt nach tierexperimentellen Befunden (31) in der relativ spezifischen Blockade dopaminerger Rezeptoren im medialen und posterioren Bereich von Nucleus caudatus und Putamen, ohne daß hierbei - wie üblicherweise bei den Neuroleptika - in vergleichbarer Stärke die dopaminergen Rezeptoren des mesolimbischen Systems beeinflußt werden sollen.

1.3.2 Pharmakokinetik

Die Untersuchung von Pharmakokinetik und Metabolismus (135) hat ergeben, daß nach oraler Applikation von 100 mg radioaktiv markierter Substanz nach ca.einer Stunde ein maximaler Plasmaspiegel von 0.8 µg/ml erreicht wird, nach intramuskulärer Verabreichung bereits nach einer halben Stunde ein maximaler Spiegel von 1 µg/ml nachweisbar ist. Die Halbwertszeit liegt bei oraler Verabreichung bei 4 Stunden, bei intramuskulärer um 3 Stunden. Tiaprid wird nahezu vollständig in unveränderter Form im Urin ausgeschieden, nach oraler Gabe zu 90 %, nach intramuskulärer Gabe zu 99 %.

1.3.3 Pharmakologische Wirkungen

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß es sich bei Tiaprid um eine dopamin-antagonistische Substanz handelt, die sich jedoch von den klassischen Neuroleptika deutlich unterscheidet.

Tiaprid wies beim Hund eine sehr starke antagonistische Wirkung gegenüber dem zentralen Erbrechen auf, das durch den Dopaminagonisten Apomorphin induziert wurde. (Die Wirkung von Tiaprid war im Vergleich zum Neuroleptikum Chlorpromazin um den Faktor 36 stärker ausgeprägt) (89).

Im Gegensatz zu Neuroleptika wurde durch Tiaprid die Wirkung von Apomorphin auf das Verhalten von Ratten (Stereotypien) nicht beeinflußt. Ferner traten unter Tiaprid keine Katalepsien der Tiere ein (außer bei sehr hohen Dosen von 200 mg/Kg Körpergewicht) (89).

Periorale Bewegungsanomalien, die bei Meerschweinchen durch Injektion von Dopamin in das Striatum bzw. durch periphere Gabe eines Dopamin-Agonisten (Aminotetralin) induziert wurden, wurden durch Tiaprid antagonisiert. Wiederum im Gegensatz zu den geprüften Neuroleptika (Haloperidol, Fluphenazin) induzierte Tiaprid keine Katalepsie der untersuchten Tiere (Meerschweinchen, Ratten), übte keine dämpfende Wirkung auf die gesamte Motorik der Tiere aus und schwächte die durch Dopamin-Injektion ausgelösten Hyperaktivitäten nicht ab (31,31a,32).

Außer auf der Verhaltensebene unterschied sich Tiaprid auch auf biochemischer Ebene von den klassischen Neuroleptika. Tiaprid hemmte nicht die Dopamin-sensitive Adenylatcyclase. Dieser Unterschied führte zur Unterteilung der Dopaminrezeptoren in DA_1-Rezeptoren (Adenylatcyclaseabhängig: werden durch Neuroleptika blockiert) und in DA_2-Rezeptoren (werden durch Benzamide antagonisiert unabhängig von der Hemmung der Adenylatcyclase) (vgl. dazu auch Kap. 1.1.6).

Neuere Studien weisen darauf hin, daß Tiaprid eine antagonistische Wirkung besonders auf Dopamin-Rezeptoren ausübt, die gesteigerte Sensitivität aufweisen bzw. stimuliert wurden (33,55).

Aus diesen Befunden läßt sich ableiten, daß es sich bei Tiaprid um einen relativ spezifischen DA_2-Rezeptorblocker handelt. Auf Grund des pharmakologischen Profils wird postuliert, daß Tiaprid eine ausgeprägte Wirkung auf die Spätdyskinesie ausübt, der eine Supersensitivität von Dopamin-Rezeptoren zugrunde liegen soll.

1.3.4 Klinische Studien

Die folgende Tabelle zeigt die bisher versuchten klinischen Anwendungsbereiche:

Chorea Huntington:	PETIT (105); EMILE et al.(49); LHERMITTE et al.(91); TRILLET et al.(139); SERRATRICE (124); MATHE et al. (94); CLAUS & ASCHOFF (25,26); MÜLLER (96); PRZUNTEK (108); ROOS et al. (115).
Dyskinesien bei der Behandlung des M. Parkinson mit L-Dopa:	SERRATRICE (124); LHERMITTE et al. (91); PRICE et al. (102); LEES et al. (90); MATHE et al. (94).
Tic:	SERRATRICE (124); TRILLET et al. (139); EGGERS (48); MÖHLENBECK (95).
Buccofaziale Dyskinesien:	TRILLET et al. (139); EMILE et al. (49); MATHE et al. (94); DIVISIA & GIRARD-MADOUX (45); PETIT (105).
Torsionsdystonie:	EMILE et al. (49); CLAUS & ASCHOFF (25,26).
Torticollis spasticus:	EMILE et al. (49); DIVISIA & GIRARD-MADOUX (45); TRILLET et al. (139).
Hemiballismus:	TRILLET et al. (139).
Kopfschmerzen:	BRION & GUERIN (13); SAMBIN (120).
Chronischer Alkoholismus:	DAUVERCHAIN et al. (41); CLOQUETTE (29).
Delir/Prädelir:	ROBILLARD (114); DIVISIA & GIRARD-MADOUX (45); CLEMENS et al. (28); STEPPELER (134).

Senile Agitiertheit und andere geriatrische Indikationen:	CHOUSSAT (23); BROUSTRA et al. (14); BOGGIO (11); DIVISIA & GIRARD-MADOUX (45).
Spätdyskinesie:	EMILE et al. (49); DIVISIA & GIRARD-MADOUX (45); MATHE et al. (94); BRION-GUERIN (13); PETIT (105); BURUMA et al. (15); RÜTHER & HAAG (118); RUST (119); MURPHY et al. (91)

Tabelle 1: Klinische Anwendungsbereiche von Tiaprid-Literaturübersicht

Im Vordergrund der klinischen Versuche stand bisher die Chorea Huntington, deren pathophysiologische Herleitung aus einem Dopaminübergewicht in Striatum und Putamen als gesichert gilt.

	n	mg/Tag	Therapieerfolg ++	+	0	-
EMILE (49)	15	250-500	7	5	2	
TRILLET (139)	10	300-600	5	2	2	
LHERMITTE (91)	6	300-1200	2	2	2	
PETIT (105)	24	200-600	14 (7)	6 (9)	4 (3)	(3)
CLAUS (25,26)	7	300-1000	3	4		
SUMME	62		31 (24)	19 (16)	10 (7)	(3)

++ = sehr gute Wirkung
+ = leichte nicht anhaltende Besserung
0 = keine Veränderung
- = Verschlechterung

Tabelle 2: Übersicht über die bisherigen Behandlungsversuche mit Tiaprid bei der Chorea Huntington (offene Studien)

PETIT differenzierte sein Ergebnis weiter, indem er eine kurzfristige und eine längerfristige Besserung unterschied. Die Zahlen für die anhaltenden Erfolge sind in Tabelle 2 in Klammern angegeben: sie zeigen einen etwas geringeren Therapieerfolg an.

In einer doppelblinden cross-over Studie testeten ROOS et al. (115) Tiaprid an 22 Patienten mit Chorea Huntington. Die Dosierung lag in dieser Studie bei 300 mg/Tag. Die Bewertung erfolgte über Video-Dokumentation und gleichzeitige Doppler-Radarmessung. ROOS et al. stellten keine signifikante Besserung der Bewegungsstörungen unter Tiaprid fest.

Nach den vorliegenden offenen Studien besteht bei den Dyskinesien, welche im Rahmen einer Behandlung des Morbus Parkinson mit L-Dopa auftreten können, eine gesicherte Indikation für Tiaprid. Hier wie bei den weiteren angegebenen extrapyramidalen Bewegungsstörungen, bei denen Tiaprid versucht worden ist, lassen die bisher durchgeführten Stuien allerdings keine abschließende Aussage zu: es handelt sich hier durchgehend um offene Studien, z.T. mit sehr geringen Fallzahlen oder Einzelkasuistiken (siehe Tabelle 1)

Die von einigen Autoren (45,114) berichteten Erfolge bei der Behandlung des alkoholischen Delirs bzw. Prädelirs mit Tiaprid wurden von STEPPELER (134) in einer offen durchgeführten Untersuchung an 35 Patienten bestätigt. Dabei wurden sehr hohe Dosen (bis zu 4000 mg/Tag) verabreicht. Eine doppelblinde Studie sah bei dieser Indikation keinen Unterschied in der Wirkung von Tiaprid und Placebo (28). Auch in dieser Studie lag die Dosierung von Tiaprid zwischen 800 und 2000 mg/Tag.

In einer Reihe von offenen Studien ist die Anwendung von Tiaprid in der Behandlung von Spätdyskinesien versucht worden. Dabei handelt es sich meist um Untersuchungen, die Tiaprid bei verschiedenen Bewegungsstörungen extrapyramidalen Ursprunges einsetzten (45,49,67,94,105), so daß die Fallzahlen der Patienten mit Spätdyskinesien sehr klein waren.

PETIT (105) verabreichte insgesamt 6 Patienten mit bucco-lingualen Dyskinesien Tiaprid 300-600 mg/Tag über einen Zeitraum zwischen einem und 9 Monaten. Diagnostisch handelte es sich dabei nach Angaben des Autors um "Dyskinesien im Gefolge einer Behandlung mit Neuroleptika" (n=3) und um"Spätdyskinesien" (n=3). Insgesamt war die Besserung in 4 Fällen deutlich, in einem Fall leicht, in einem Fall konnte keine Besserung beobachtet werden. Bei den drei Patienten, bei denen eine "Spätdyskinesie" als Diagnose genannt wurde, erzielte PETIT eine über Monate anhaltende Besserung der Bewegungsstörungen.

DIVISIA & GIRARD-MADOUX (45), die Tiaprid bei einer Vielzahl von Bewegungsstörungen unterschiedlicher Genese erprobten, fanden bei 2 Patienten mit einem "syndrome d'impregnation neuroleptique" ein gutes Ergebnis.

MURPHY et al. (99) verabreichten 8 Patienten mit Spätdyskinesien Tiaprid in steigender Dosierung (75 mg/Tag bis 600 mg/Tag) über eine Studiendauer von 6 Wochen. Sie sahen bei 7 der 6 Patienten eine kurzfristige Besserung der Symptomatik, der eine deutliche , bei einem Patienten über die Ausgangswerte bei Beginn der Studie hinausführende Verstärkung der Bewegungsstörungen folgte.

In der 1983 erschienenen Studie von RUST (119) wurde eine Besserung der Spätdyskinesien bei 30 von 37 Patienten beobachtet. Die Dosierung lag bei 25 Patienten bei 300 mg/Tag, bei den übrigen 12 Patienten bei 600 mg/Tag. Die Dauer der Behandlung lag zwischen 4 Wochen und 3 Monaten. Bei insgesamt 9 der 37 Patienten wurde die neuroleptische oder anticholinerge Medikation während der Untersuchungszeit verändert.

In der einzigen bisher veröffentlichten Doppelblindstudie mit Tiaprid bei Spätdyskinesien von BURUMA et al. (15) wurde über Video-Dokumentation und gleichzeitige Doppler-Radarmessung eine objektive Quantifizierung der Bewegungsstörungen versucht. Die Studiendauer betrug insgesamt 4 Wochen, wobei die Patienten jeweils 14 Tage Tiaprid und Placebo erhielten. Die Dosierung lag bei 300 mg/Tag Tiaprid. Bei der Messung mit der Doppler-Radar-Sonde konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Verum auf dem 1 %-Niveau errechnet werden. Damit kann auch nach dieser Untersuchung eine zumindest kurzfristige Wirksamkeit von Tiaprid auf die Spätdyskinesie angenommen werden.

Die dargestellten Studien ermöglichen keine eindeutige Beurteilung der klinischen Effektivität von Tiaprid in der Behandlung der Spätdyskinesie: es handelt sich hierbei überwiegend um offene Prüfungen, z.T. mit geringen Fallzahlen, z.T. unter Einschluß heterogener Bewegungsstörungen und mit kurzer Therapiedauer.

1.3.5 Unerwünschte Wirkungen

Alle bisherigen Veröffentlichungen heben die sehr gute Verträglichkeit von Tiaprid hervor (vgl.105). Dies gilt nach den bisher vorliegenden Untersuchungen auch bei den in der Delir-Behandlung applizierten sehr hohen Dosen (114). Mehrere Autoren berichten, daß auch bei älteren Patienten unter Tiaprid keine Anzeichen vegetativer Dysregulation festgestellt worden seien (14,41,134).

Andererseits bestehen die am häufigsten genannten unerwünschten Wirkungen in Vigilanzminderung (15,67, 96,120) gelegentlich werden Somnolenz (41,48,49,105, 139), Apathie (105) und Hypotonie (99) genannt. Weiterhin scheint Tiaprid in Einzelfällen gastrointestinale Beschwerden provozieren zu können.

CLAUS & ASCHOFF (26) haben an 20 gesunden Probanden einen deutlichen Anstieg des Prolaktinspiegels im Serum festgestellt, als dessen Folge endokrinologische Störungen (Galaktorrhoe, Amenorrhoe) beobachtet werden konnten (139).

Mehrere Autoren sahen unter einer Behandlung mit Tiaprid eine Verstärkung des Parkinson-Syndroms (28, 49,96,99,105).

In anderen Untersuchungen wird auch von Akkomodationsstörungen bzw. Doppelbildern (67,134) berichtet, gelegentlich wurde im Rahmen einer Delir-Behandlung mit Tiaprid auch das Auftreten von extrapyramidalen Hyperkinesen beobachtet, welche gut auf anticholinerge Medikation ansprechen (28,134,139).

1.4 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Das Ziel der folgenden Untersuchung ist die klinische Prüfung der Wirksamkeit von Tiaprid auf Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen mit Hilfe einer placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie.

Es sollten während des Beobachtungszeitraumes der Studie folgende Parameter geprüft werden:

- Ausprägungsgrad der Bewegungsanomalien, die für eine Spätdyskinesie charakteristisch sind
- Ausprägungsgrad des Parkinsonoids
- unerwünschte Wirkungen
- EEG-Veränderungen
- Serumkonzentration von Tiaprid
- Serumkonzentration von Prolaktin
- psychischer Befund.

Um zu der Frage Stellung nehmen zu können, ob Tiaprid ein zur Behandlung der Spätdyskinesie geeignetes Medikament darstellt, sollte die Behandlung mit Tiaprid in dieser Studie an einer ausreichenden Zahl von Patienten (n = 21) und über einen ausreichend langen Zeitraum (bis zu 12 Wochen) durchgeführt werden.

2. METHODIK

2.1 PATIENTENAUSWAHL (s. Abbildung 1, Tabelle 3)

Die Studie wurde im Bezirkskrankenhaus Haar bei München durchgeführt und konnte dabei aufbauen auf der vorausgegangenen epidemiologischen Studie, in deren Verlauf 910 langfristig hospitalisierte Patienten des Bezirkskrankenhauses Haar bei München auf Neuroleptika-bedingte Spätdyskinesien untersucht worden waren (69). Unsere Patienten rekrutieren sich aus der Gruppe von Patienten mit endogenen Psychosen (n = 104), bei denen in der genannten Studie bei mindestens zwei Untersuchungen sichere Zeichen einer Spätdyskinesie festgestellt wurden.

Die Auswahlkriterien für unsere Studie waren:

- die Spätdyskinesie mußte in konstanter und deutlicher Ausprägung zu beobachten sein (Cut off: Schweregrad $\geq$ 2 auf der SKAUB-Skala);
- die Patienten sollten über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren mit Neuroleptika behandelt worden sein;
- die Dosis der Neuroleptika sollte in den Monaten vor Studienbeginn weitgehend konstant geblieben sein;
- die Patienten sollten psychopathologisch soweit stabil sein, daß die Wahrscheinlichkeit einer eventuell notwendig werdenden Dosisänderung gering erschien;
- es durften keine schwerwiegenden internistischen Erkrankungen vorliegen;
- Demenz, Epilepsie und andere schwere neurologische Erkrankungen waren auszuschließen.

Die Patienten wurden über Zielsetzung und Durchführung der Studie informiert. Alle Patienten erklärten sich bereit, an der Untersuchung teilzunehmen.

Für die Studie ausgewählt wurden 25 Patienten (6 ♂ , 19 ♀) mit einem Durchschnittsalter von 64,9 ± 1o,24 Jahren, 21 Patienten beendeten die Untersuchung. Das Durchschnittsalter dieser bei der Auswertung der Studie berücksichtigten Patienten betrug 65.9 ± 8.34 Jahre (zwischen 46 und 77 Jahre), die mittlere Krankheitsdauer 30.86 ± 13.72 Jahre (zwischen 7 und 49 Jahre). Die Patienten waren im Mittel 19.6 ± 11.76 Jahre ununterbrochen hospitalisiert (zwischen 3 und 43 Jahren) und wurden durchschnittlich seit 17.2 ± 7.00 Jahren neuroleptisch behandelt.

Dabei gingen wir bei der Erhebung dieser Daten von den uns vorliegenden Krankenakten aus. Bei nicht genau zu bestimmenden Daten berücksichtigten wir jeweils nur die als sicher anzusehenden Informationen. Die von uns angegebenen Mittelwerte für Krankheits-, Hospitalisations- und Behandlungsdauer liegen damit eher zu niedrig.

Die ursprüngliche Forderung, Patienten mit einem Alter über 65 Jahre nicht in die Studie aufzunehmen, konnte nicht realisiert werden, da sonst keine hinreichend große Zahl an Probanden zur Verfügung gestanden hätte.

Nr	Gr	G	Al	Kh	Ho	NL	ICD	Psychopharmaka	Antichol.
1	B	w	64	47	17	17	296.5	600 Lit, 200 Lev, 20/14 Flu	6 Bip
2	B	w	57	10	10	10	295.6	50 Lev, 150 Pro	
3	B	w	70	49	41	19	295.6	100 Thi, 4 Hal	8 Bip (ret)
4	A	w	70	21	21	21	295.6	16 Per, 4.5 Ben	12 Bip (ret)
5	Ø	w	71	14	14	14	295.6	6 Hal	15 Thp (ret)
6	A	w	73	45	16	24	295.6	9 Ben, 75 Thi	8 Bip (ret)
7	B	w	72	44	25	24	295.6	1 Hal	
8	B	w	68	39	37	14	295.6	16 Per, 25 Thi	
9	B	w	76	28	28	24	295.6	12 Per	8 Bip (ret)
10	Ø	w	78	42	36	17	295.6	12 Hal, 125 Thi	
11	A	w	73	38	4	4	295.6	2 Hal, 75 Ami, 2.5 Lor	
12	A	w	61	37	15	18	295.6	4 Hal, 2 Lor	15 Met, 10 Thp (ret)
13	A	w	77	42	14	24	295.6	16 Per	
14	A	w	60	17	14	17	295.6	1.5 Tri	5 Thp (ret)
15	Ø	m	37	13	11	13	301.9	100 Chl	
16	A	w	73	43	43	23	295.6	8 Per	8 Bip (ret)
17	A	w	70	30	30	27	295.6	50 Thi, 18 Hal 200 Thi (ret)	8 Bip (ret)
18	Ø	m	54	32	17	23	295.6	24 Per, 50 Lev	4 Bip (ret)
19	B	w	64	7	4	7	295.6	6 Hal, 600 Car	
20	B	w	77	17	17	17	295.6	2.4 Hal	5 Thp (ret)
21	A	w	46	16	3	3	295.6	8 Ben	8 Bip (ret)
22	B	m	58	40	30	24	295.6	3 Tri	
23	A	m	60	44	21	15	295.6	6 Hal, 100 Thi, 150 Chl	8 Bip (ret)
24	B	m	58	14	10	10	296.5	1600 Lit (ret), 60 Dik	
25	B	m	56	20	11	19	295.6	50 Pro, 25 Ami, 40/14 Flu	5 Thp (ret)

Tabelle 3: Übersicht über die wichtigsten Daten der für die Studie ausgewählten Patienten (n = 25).

Legende zu Tabelle 3

Nr : Patientennummer
Gr : Gruppe A = Gruppe A B = Gruppe B
Ø = Abbrecher
G : Geschlecht w = weiblich m = männlich
Al : Alter (Jahre)
Kh : gesicherte Krankheitsdauer (Jahre)
Ho : gesicherte Hospitalisationsdauer (Jahre)
NL : gesicherte Dauer der Neuroleptikabehandlung (Jahre)
ICD : Diagnose nach ICD (International Classification of Diseases, 9.Revision)
295.6 Schizophrene Rest- und Defektzustände
296.5 Zirkuläre Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose
301.9 Abnorme Persönlichkeit

Psychopharmaka (mg/Tag)
Ami : Amitriptylin (Saroten R)
Ben : Benperidol (Glianimon R)
Car : Carbamazepin (Tegretal R)
Chl : Chlorprothixen (Truxal R)
Dik : Dikaliumclorazepat (Tranxilium R)
Flu : Flupentixoldecanoat (Fluanxol Depot R)
Hal : Haloperidol (Haldol R)
Lev : Levomepromazin (Neurocil R)
Lit : Lithiumcarbonat (Hypnorex retard R)
Lor : Lorazepam (Tavor R)
Per : Perphenazin (Decentan R)
Pro : Promethazin (Atosil R)
Thi : Thioridazin (Melleril R/Melleril retard R)
Tri : Trifluperidol (Triperidol R)

Antichol. : Anticholinergica (mg/Tag)
Bip : Biperiden (Akineton R/Akineton retard R)
Met : Metixen (Tremarit R)
Thp : Trihexyphenidyl (Artane R/Artane retard R)

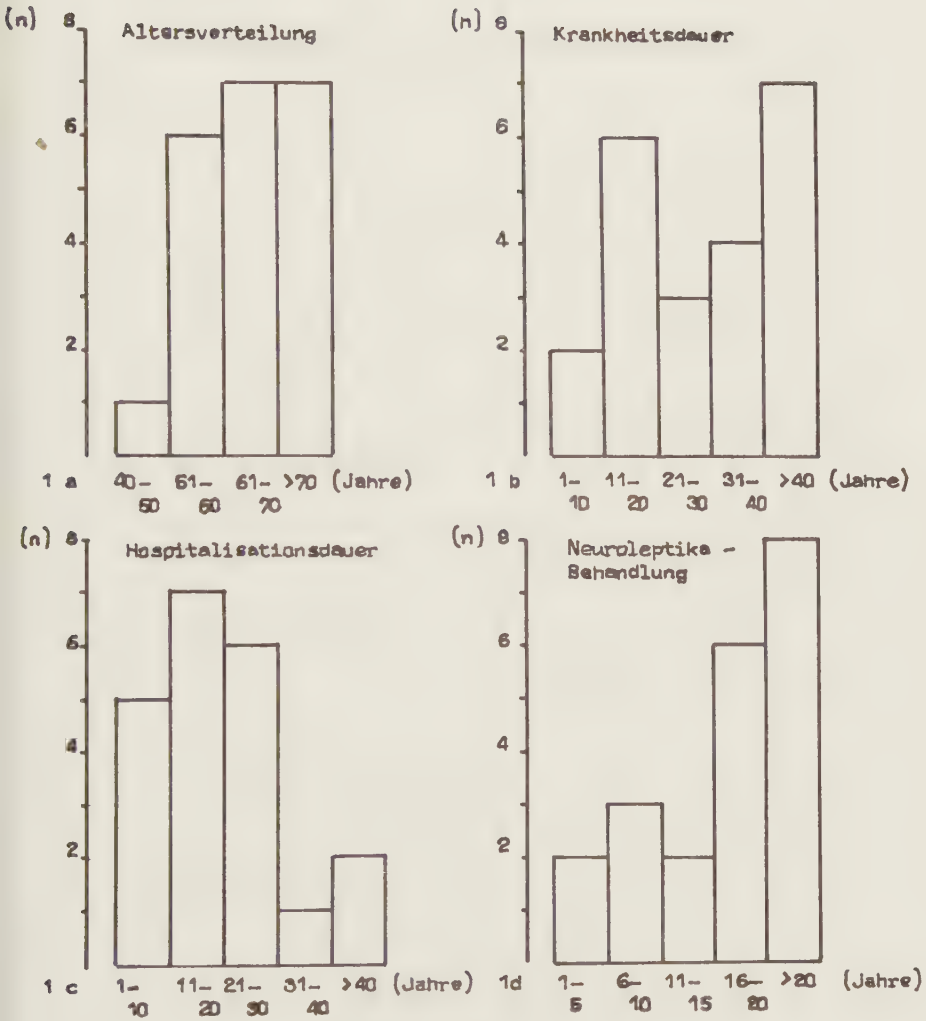


Abbildung 1: Altersverteilung (1a), Krankheitsdauer (1b), Hospitalisationsdauer (1c) und Dauer der Neuroleptika-Behandlung (1d) bei den Patienten, die die Studie beendeten (n = 21)

Die Häufigkeit der einzelnen Diagnosen ist aus der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Schizophrene Rest- und Defektzustände (ICD - Nr. 295.6)	n = 19	90.5 %
Affektive Psychosen (ICD - Nr. 296)	n = 2	9,5 %

Tabelle 4: Häufigkeit der einzelnen Diagnosen (n = 21)

Der mittlere Schweregrad der Dyskinesien, beurteilt nach SKAUB (Item 8), betrug bei Beginn der Studie 2.57 $\pm$ 0.60 (Gruppe A: 2.60 $\pm$ 0.69; Gruppe B: 2.55 $\pm$ 0.52). Dabei hatten jeweils 10 Patienten eine leichte (SKAUB: 2) bzw. mäßige (SKAUB: 3), eine Patientin eine schwere Gesamtdyskinesie.

Vor Beginn der Studie wurden alle Patienten befragt, wieweit sie sich ihrer Bewegungsstörungen bewußt seien und diese als störend empfänden.

Bewertet wurde auf der SKAUB-Skala in 5 Stufen: dabei bedeutet:

0 = nicht bewußt
1 = bewußt, nicht quälend
2 = bewußt, etwas quälend
3 = bewußt, mäßig quälend
4 = bewußt, äußerst quälend.

Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

	0	1	2	3	4
n	8	3	3	7	-
%	38.1%	14.3%	14.3%	33.3%	

Tabelle 5: Subjektive Beeinträchtigung durch die Spätdyskinesien (nach SKAUB)

Dabei empfanden 7 der 10 Patienten der Gruppe A ihre Bewegungsstörungen als "etwas" oder "mäßig quälend" gegenüber 3 von 11 in der Gruppe B.

Ein Vergleich der subjektiven Einschätzung mit der Bewertung auf der SKAUB-Skala durch die Untersucherin ergab folgendes Resultat:

n = 21		Subjektive Bewertung 0	1	2	3	4
SKAUB (Item8)	2	5	2	1	2	-
	3	3	1	1	5	-
	4	-	-	1	-	-

Tabelle 6: Vergleich von objektiver und subjektiver Bewertung der Spätdyskinesien (nach SKAUB, item 8 und 10)

Getrennt dargestellt für die beiden Gruppen:

Gr.A n = 10		Subjektive Bewertung 0	1	2	3	4
SKAUB (Item8)	2	1	1	1	2	-
	3	1	-	1	2	-
	4	-	-	1	-	-

Tabelle 6a: Gruppe A (n = 10)

Gr.B n = 11		Subjektive Bewertung 0	1	2	3	4
SKAUB (Item8)	2	4	1	-	-	-
	3	2	1	-	3	-
	4	-	-	-	-	-

Tabelle 6b: Gruppe B (n = 11)

Damit waren sich mehr als die Hälfte der Patienten (62 %) ihrer Bewegungsstörungen bewußt, etwa 50 % sahen in ihnen eine quälende Beeinträchtigung.

Mit dem Fisher Exact Probability Test konnte an einer 4-Felder-Tafel kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem objektiven Schweregrad der Bewegungsstörungen und der subjektiv wahrgenommenen Beeinträchtigung errechnet werden (vgl. Diagramm 1).

	Subjektive Beeinträchtigung Nicht quälend	Quälend
Schweregrad SKAUB: 2	7	3
SKAUB: 3/4	4	7

Diagramm 1: 4-Felder-Tafel zum Vergleich von subjektiver und objektiver Bewertung der Spätdyskinesie

2.2 STUDIENDESIGN (s. Abbildung 2)

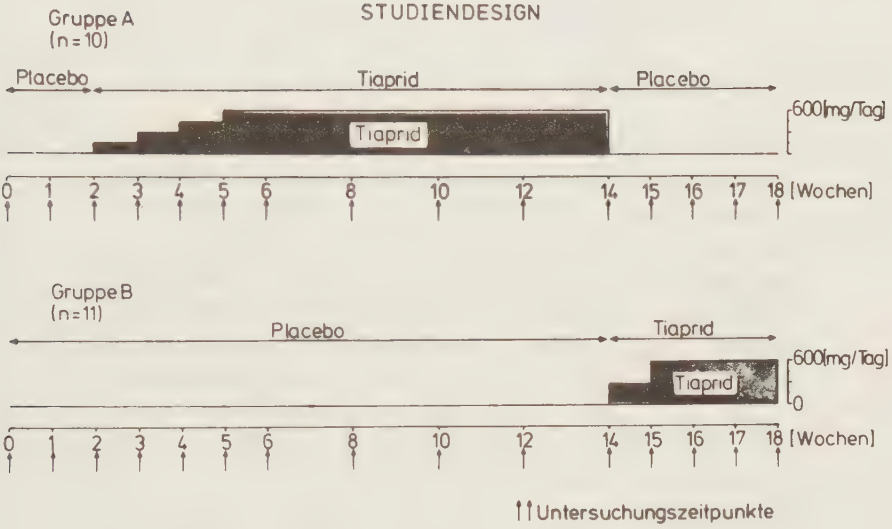


Abbildung 2: Studiendesign (Studiendauer, Medikation und Dosierung, Untersuchungsraster)

2.2.1 Zeitliche Gliederung der Studie

Die Untersuchungen fanden in einem in drei Phasen gegliederten Zeitraum von 18 Wochen statt:

Gruppe A (n = 10)

Nach zweiwöchiger Gabe von Placebo (Phase I) wurden die Patienten über 12 Wochen (Phase II) mit Tiaprid behandelt (Dosierung s.u.). Anschließend wurde für 4 Wochen (Phase III) wieder Placebo gegeben.

Gruppe B (n = 11)

Nach zweiwöchiger Gabe von Placebo (Phase I) erhielten die Patienten für weitere 12 Wochen (Phase II) Placebo. In der abschließenden 4-wöchigen Phase III wurde in dieser Gruppe Tiaprid verabreicht.

2.2.2 Dosierungsschema

In der Phase I erhielten alle Patienten Placebo (3 x 1/2 Tablette/ Tag). In Phase II wurde über 4 Wochen einschleichend dosiert, um eventuelle Nebenwirkungen möglichst gering zu halten: die Anfangsdosis von 150 mg/Tag Tiaprid (3 x 1/2 Tablette/Tag) wurde in wöchentlichen Abständen verdoppelt bis zur endgültigen Dosis von 600 mg/Tag Tiaprid (3 x 2 Tabletten/Tag), welche also ab der 5. Untersuchungswoche verabreicht wurde.

In Phase III erhielten alle Patienten weiterhin 3 x 2 Tabletten/Tag: den Patienten der Gruppe B wurde in der ersten Woche 300 mg/Tag Tiaprid (3 x 1 Tablette/Tag) und zusätzlich jeweils eine Tablette Placebo, ab der 2. Woche der Phase III die endgültige Dosis von 600 mg/Tag gegeben.

Das Dosierungsschema war so gewählt, daß die Patienten als Übergänge zwischen den einzelnen Phasen nicht anhand der Dosierung identifizieren konnten.

Wir versuchten, die neuroleptische und anticholinerge Basismedikation bei allen Patienten über den ganzen Studienverlauf konstant zu halten.

Lediglich bei 2 Patienten der Gruppe B wurden geringfügige Dosierungsänderungen vorgenommen (Pat.Nr. 3: in der letzten Woche der Phase II unter Placebo wurde Haldol von 4 mg auf 6 mg/Tag erhöht; Pat.Nr.24: in der 12. Untersuchungswoche wurde Tranxilium abgesetzt, in der zweiten Woche der Phase III wieder in einer Dosierung von 3 x 20 mg/Tag angesetzt).

2.2.3 Untersuchungsraster

Vor Beginn der Studie wurde jeder Patient zweimal voruntersucht. In Phase I und den ersten vier Wochen der Phase II fanden die Untersuchungen jeweils wöchentlich statt, bis zum Ende der Phase II 14-tägig. In Phase III wurde wiederum wöchentlich untersucht. Nach Abschluß der Studie wurden die Patienten noch zweimal nachuntersucht.

2.3 UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.3.1 Skalen

Die Dyskinesien wurden mit den folgenden Skalen bewertet:

- Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen (SKAUB-Skala)
- einer eigenen Skala (im Folgenden SD-Skala genannt); genannt); diese wurde bereits in einer epidemiologischen Studie (69) und einer Therapiestudie (116) im Bezirkskrankenhaus Haar verwendet.

SKAUB: bei dieser Skala handelt es sich um die deutsche Übersetzung (123) der vom National Institute of Mental Health herausgegebenen Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS, (72)). Sie ist für eine globale klinische Verlaufsbeobachtung sowie für eine aktuelle Querschnittsbeurteilung geeignet.

Die SKAUB bewertet in 4 Items abnorme Bewegungen des orofazialen Bereiches und in 3 Items die Bewegungen der Extremitäten und des Rumpfes. Weitere 3 Items sollen eine Gesamtbeurteilung ermöglichen durch eine Bewertung des Schweregrades der abnormen Bewegungen, der objektiven sowie der subjektiv vom Patienten wahrgenommenen Behinderung aufgrund der Bewegungsstörungen.

Die Beurteilung erfolgt jeweils in 5 Stufen (0 - 4), wobei 0 und 1 normale bis grenzwertige Bewegungen bezeichnen und die Stufen 2 - 4 eindeutig pathologische Bewegungen.

Damit stellt diese Skala nur ein relativ grobes Bewertungsraster für Bewegungsstörungen zur Verfügung; wegen ihrer internationalen Gebräuchlichkeit ist sie dennoch von uns verwendet worden. Zudem konnte im Vergleich mit den Meßwerten der SD-Skala eine Validitätsprüfung vorgenommen werden.

SD-Skala: In dieser von HAAG und ROSSNAGL entwickelten Skala (69,116) wurden die Dyskinesie-Skalen von HEINRICH (71), SIMPSON et al. (130) und GERLACH & FAURBYE (64) berücksichtigt.

In der SD-Skala stehen für die Beschreibung der orofazialen Bewegungsstörungen 14 Items, für die Extremitäten jeweils 3 und für die Rumpfdyskinesien 5 Items zur Verfügung.

Bei den Bewegungsstörungen, bei denen dies möglich war, wurde nach dem Vorbild der Skala von GERLACH eine Bewertung von Frequenz, Amplitude und Häufigkeit vorgenommen. Die Frequenz wurde definiert als Zahl der Bewegungen pro Minute, die Häufigkeit als Häufigkeit der Bewegungsstörungen über einen längeren Zeitraum. Die Bewertung der Amplitude erfolgte nach einer (im Anhang S.153 für die einzelnen Symptome wiedergegebenen) graduellen Aufteilung. Die höchste Punktzahl für jedes verwendete Einzelitem beträgt 36; dabei werden die Werte von Frequenz und Amplitude (jeweils 0-6 Punkte) addiert und mit dem Wert für die Häufigkeit (1-3 Punkte)multipliziert.

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden neben den Einzelitems auch das BLM (bucco-linguo-masticatorische) - Syndrom als Summenscore berücksichtigt. Dieser Summenscore ergab sich aus der Addition der Werte für Zungendyskinesien, Bewegungsstörungen des Unterkiefers und periorale Hyperkinesien. Zusätzlich zu den als Symptome der Spätdyskinesie bekannten Bewegungsstörungen des Gesichtes, des Rumpfes und der Extremitäten wurden einige Bewegungsstörungen untersucht, deren Zugehörigkeit zur Spätdyskinesie fraglich ist (s. Anhang S.150ff).

Das Parkinsonoid wurde bewertet mit Hilfe der folgenden Skalen:

- Neurologische Bewertungsskala nach SIMPSON & ANGUS;
- Eigene Parkinsonoidskala

SIMPSON & ANGUS-Skala (126): Diese Skala umfaßt in 10 Items die wichtigsten Symptome des Parkinsonoids. Die Bewertung erfolgte jeweils in 5 Stufen (0 - 4). Für die Beurteilung des Parkinsonoids wurde ein Summenscore aus den Einzelwerten gebildet.

Eigene Parkinsonoidskala: In dieser bisher unveröffentlichten Skala, die in der Psychiatrischen Klinik der Universität München entwickelt wurde und verwendet wird, sind einige die SIMPSON-Skala ergänzende Texte enthalten. So werden Tremor und Rigor jeweils nach einzelnen Lokalisationen getrennt beurteilt. Die in die Auswertung eingehende Bewertung erfolgte auch hier durch Bildung eines Summenscores.

2.3.2 Durchführung der einzelnen Untersuchung

In der Erstuntersuchung wurden die Patienten darüber befragt, ob sie sich ihrer Bewegungsstörungen bewußt seien und in welchem Maße sie sich durch diese beeinträchtigt fühlen.

Wir versuchten, bei jeder folgenden Untersuchung mit der gleichen Reihenfolge und nach dem gleichen Untersuchungsschema vorzugehen. Auch die äußere Situation sollte weitgehend konstant bleiben. Die Patienten wurden auf ihren Stationen aufgesucht und überwiegend jeweils einzeln im Arztzimmer untersucht.

Die Dauer der einzelnen Untersuchungen lag bei etwa 30 Minuten.
Zu Beginn wurden die Patienten aufgefordert, sich locker auf einen Stuhl ohne Armlehne zu setzen und die Hände auf die Oberschenkel zu legen.

Nach der Beobachtung von DEGKWITZ (44) verstärken sich die abnormen Bewegungen, wenn andere, nicht betroffene Körperteile willkürlich innerviert werden. Zur Beurteilung der oro-fazialen Dyskinesien bedienten wir uns daher einiger Provokationsmethoden:

- die Patienten wurden aufgefordert, nacheinander mit beiden Armen Rührbewegungen durchzuführen;
- die Patienten sollten nacheinander beide Hände im Handgelenk drehen, so als ob sie eine Glühbirne einschrauben würden;
- "Fingertippen": die Finger jeder Hand sollten in schneller Abfolge die Daumenkuppe berühren.

Dann wurden die Patienten gebeten, im Zimmer auf und ab zu gehen, um die Dyskinesien der Arme und Finger beurteilen zu können. Mit Hilfe des ROMBERG'schen Stehversuches wurden Rumpfdyskinesien geprüft. Zusätzlich wurden während dieser Untersuchung abnorme Bewegungen der unteren Extremität beobachtet.

Auf ein eventuell vorhandenes Parkinsonoid (Ruhetremor, Haltung, Armmitbewegungen) wurde während der Dyskinesieuntersuchung geachtet, zusätzlich prüften wir Haltetremor und Rigor der oberen Extremität.

Darüber hinaus versuchten wir so viel wie möglich, die Patienten außerhalb der eigentlichen Untersuchungssituation zu beobachten, um eine Kontrolle über eine eventuelle willkürliche Unterdrückung der Bewegungsstörungen zu erhalten.

Bei jeder Untersuchung wurden die Patienten direkt nach unerwünschten Wirkungen im Sinne von Müdigkeit, Schlafstörungen und Bewegungsunruhe (Akathisie) gefragt. Darüber hinaus wurden sie aufgefordert, weitere Veränderungen ihres körperlichen Befindens der Untersucherin mitzuteilen.

Nach jeder Untersuchung wurde in nicht standardisierter Form eine kurze Beschreibung des psychopathologischen Befundes notiert. Auf den jeweiligen Stationen wurden mindestens einmal wöchentlich Blutdruckkontrollen durchgeführt.

2.3.3 Begleitende Untersuchungen

Begleitend wurde von jedem Patienten in jeder der drei Phasen ein EEG abgeleitet und ebenfalls in jeder Phase einmal Blut abgenommen. Dabei wurden die Serum-Spiegel für Prolaktin und für Tiaprid (Messung: Dr. K. Dross, Institut für Hirnforschung, Düsseldorf) bestimmt.

2.4 ABBRECHER

Bei 3 Patienten mußte die Studie vorzeitig abgebrochen werden:

1) 71-jährige Frau mit einem schizophrenen Defektzustand (ICD 295.6), die seit 14 Jahren ununterbrochen stationär behandelt wird. Die Patientin baute die Untersucherin in ihr Wahnsystem ein und weigerte sich in der 3. Untersuchungswoche, weiter an den Untersuchungen teilzunehmen. Sie hatte über eine Woche Tiaprid (150 mg/Tag) erhalten.

2) 78-jährige Frau mit einem schizophrenen Defektzustand (ICD 295.6), die seit 1946 stationär untergebracht ist. Im Rahmen einer Exazerbation der paranoiden Symptomatik entwickelte sie eine starke Vergiftungsangst und weigerte sich in der 3. Untersuchungswoche (Placebo), weiterhin die Medikamente zu nehmen.

3) 37-jähriger Mann, der seit 11 Jahren stationär behandelt wird. Diagnostisch handelte es sich um eine abnorme Persönlichkeit (ICD 301.9), differentialdiagnostisch wurde eine Hebephrenie (ICD 295.1) erwogen. Nach dem Auftreten von EEG-Veränderungen setzte der behandelnde Arzt die Medikation ab (13. Untersuchungswoche). Der Patient hatte in Phase II Placebo erhalten.

4) Bei einem weiteren Patienten, einem 54-jährigen Mann mit einem schizophrenen Defektzustand (ICD 295.6) wurde die Untersuchung bis zum Abschluß gebracht. Dieser Patient hielt sich während der Durchführung der Studie für mehrere Wochen in einem Ferienwohnheim außerhalb des Bezirkskrankenhauses Haar auf. Während dieser Zeit wurden die Untersuchungen zwar weitergeführt, die Ergebnisse wurden bei der Auswertung der Studie jedoch nicht berücksichtigt, da die Untersuchungsbedingungen und das zeitliche Untersuchungsraster nicht konstant geblieben waren.

2.5 BESCHREIBUNG DER BEOBACHTETEN BEWEGUNGSSTÖRUNGEN

2.5.1 Allgemeine Charakteristika

Bei den Spätdyskinesien handelt es sich um nichtwillkürliche Bewegungsstörungen, die von den Patienten gewöhnlich für kurze Zeit abgeschwächt oder unterdrückt werden können, bei Willkürbewegungen anderer Körperregionen aber deutlich hervortreten. Auffällig ist ein stereotyper Ablauf, der zwar nicht im strengen

Sinn als rhythmisch gelten kann, aber doch eine deutliche Periodizität erkennen läßt. Bei den einzelnen Symptomen waren nur geringe Unterschiedlichkeiten zwischen den Patienten zu beobachten, so daß eine relativ einheitliche Symptomatik vorliegt.

2.5.2 BLM (bucco-linguo-masticatorisches)-Syndrom

Das BLM-Syndrom setzt sich zusammen aus den Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches. Im Einzelnen konnten wir folgende Symptome beobachten:

- Ein Hin- und Herwälzen der Zunge im geschlossenen Mund, welches den Eindruck erweckt, der Patient schiebe ein Bonbon im Mund hin und her. Gelegentlich erscheint die Zunge dabei auch zwischen den Lippen.
- Eine weitere Dyskinesie der Zunge äußerte sich in rhythmischen Vorstrecken und Zurückziehen der Zunge.
- Am Unterkiefer beobachteten wir langsame rhythmische Kau- und Mahlbewegungen, die bei den meisten Patienten synchron mit dem Vorstrecken der Zunge erfolgten. Gelegentlich sahen wir auch ein ruckartiges Öffnen und Schließen des Mundes.
- Bei den perioralen Hyperkinesen handelt es sich um eine allgemeine Bewegungsunruhe im perioralen Bereich. Dabei war ein - meist einseitiges - Zurückziehen des Mundwinkels, schmatzende oder saugende Lippenbewegungen zu beobachten. Die Lippenbewegungen konnten auch als rhythmisches Vorstülpen auftreten.

Bei einseitigen Bewegungsstörungen verhielt sich die nicht betroffene Gesichtsregion dabei eher hypomimisch.

Seltener sahen wir grimassenartige Verziehungen der mimischen Muskulatur.

2.5.3 Dyskinesien des Rumpfes

Wir beobachteten schaukelnde Bewegungen vor allem des Beckens, welches dabei rhythmisch vor- und zurückbewegt wird. Vor allem bei sitzenden Patienten sahen wir auch Schaukelbewegungen des Oberkörpers, was aber nicht als eigenes Symptom gewertet wurde. Bei einigen Patienten waren Atemstörungen, meist in Verbindung mit Beckendyskinesien zu beobachten. Dabei führte eine unphysiologische Anspannung der Atemmuskulatur zu unregelmäßiger Atmung, bei der sich hechelnde Atemzüge mit sehr tiefen, fast seufzenden Atemzügen abwechselten, gelegentlich begleitet von Grunz- oder Stöhnlauten.

2.5.4 Dyskinesien der oberen Extremität

Wir beobachteten Bewegungsstörungen der Arme, Handgelenke und der Finger. An den Fingern fanden sich choreiforme Bewegungen im Sinne von "piano playing movements": dabei handelt es sich um relativ schnell ablaufende Beugungen und Streckungen im Fingergrundgelenk, wobei die distalen Gelenke nicht in die Bewegung einbezogen sind. Daneben waren Faustschlußbewegungen zu sehen, die an einen Greifreflex erinnerten.

Bei den eher athetoiden Bewegungen der Arme und Handgelenke handelt es sich um fraglich der Spätdyskinesie zugehörige Symptome. Bei ihnen fehlte der rhythmische Charakter, sie bestanden meist in starker Abduktion der Hand vom Unterarm bei Abduktion im Schultergelenk.

2.5.5 Dyskinesien der unteren Extremität

An der unteren Extremität waren Bewegungsstörungen der Beine, der Fußgelenke und der Zehen zu beobachten.

Bei den "stamping movements" gehen die Bewegungen vom Hüftgelenk aus, so daß bei stehendem Patienten der Eindruck eines langsamen Auf-der-Stelle-Tretens entstand. Bei sitzenden Patienten bewirkte diese Bewegungsstörung ein dauerndes, unterschiedlich stark ausgeprägtes Abheben der Füße vom Boden. An den Fußgelenken sahen wir Dyskinesien im Sinne von Flexionen, Extensionen oder Rotationen.

An den Zehen waren unregelmäßige Bewegungen zu beobachten, die an allgemeine Bewegungsunruhe erinnerten und meist keinen rhythmischen Charakter hatten.

2.5.6 Häufigkeit der einzelnen Dyskinesien

Die folgende Übersicht gibt für die einzelnen Dyskinesien die absoluten und relativen Häufigkeiten an, bezogen auf die Zahl der Patienten, die an der gesamten Studie teilgenommen haben (n = 21).

	n	%
O r o - f a z i a l e B e w e g u n g e n		
Zunge (Wälzen, Vorstrecken)	19	90,5 %
Unterkiefer (Kauen, Mahlen)	18	85,7 %
Periorale Hyperkinesen	11	52,4 %
Grimassieren	3	14,3 %
Schmatzen	3	14,3 %
O b e r e E x t r e m i t ä t		
Arme	1	4,8 %
Handgelenke	1	4,8 %
Finger	8	38,1 %
U n t e r e E x t r e m i t ä t		
"stamping movements"	9	42,9 %
Fußgelenke	16	76,2 %
Zehen	11	52,4 %
R u m p f		
Schaukeln	7	33,3 %
Atemstörungen	4	19.1 %

Tabelle 7: Relative und absolute Häufigkeiten der einzelnen Bewegungsstörungen

Dyskinesien der Extremitäten ohne gleichzeitige Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches wurden nur bei einer Patientin (Nr. 17) beobachtet, bei allen übrigen Patienten (= 95 %) lag mindestens eine der Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches vor.

3. STATISTISCHE VERFAHREN

3.1 Die statistische Auswertung erfolgte unter Zugrundelegung folgender Daten:

- Die Meßwerte wurden direkt zum Mittelwertsvergleich herangezogen;
- wegen der hohen Spannweite der Ausgangswerte setzten wir die Ausgangswerte (Mittelwert der beiden Untersuchungen in Phase I unter Placebo) der einzelnen Patienten jeweils als 100 %, die Werte der folgenden Untersuchungen wurden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert berechnet. Auch diese "Prozentwerte" wurden im Mittelwertsvergleich betrachtet.

3.2.1 um die Veränderung innerhalb der Gruppen bewerten zu können, wurden im t-Test für abhängige Gruppen die Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit dem Ausgangswert der jeweiligen Gruppe verglichen.

3.2.2 Der Vergleich der Gruppen miteinander wurde wegen der inhomogenen Varianzen mit dem verteilungsfreien U-Test nach MANN und WHITNEY durchgeführt.

3.2.3 zum Vergleich von Häufigkeiten einzelner Merkmale (z.B. "Sistieren/Persistieren der Bewegungsstörungen zum Zeitpunkt T_x") benutzten wir den Fisher Exact Probability Test an einer 4-Felder-Tafel.

3.2.4 zur Berechnung des linearen Zusammenhanges zweier Datensätze bestimmten wir den Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach PEARSON.

Bei der statistischen Auswertung der Studie wurden aus Kapazitätsgründen nicht die Werte aus allen Untersuchungszeitpunkten berücksichtigt. (In den Abbildungen (Verlaufskurven) sind alle erhobenen Werte dargestellt).

4. ERGEBNISSE

4.1 VERÄNDERUNG DER BEWEGUNGSSTÖRUNGEN

4.1.1 Oro-faziale Dyskinesien

Der Auswertung unserer Untersuchungen wurden folgende Werte zugrunde gelegt:
Bei den Symptomen, bei denen eine getrennte Bewertung von Frequenz, Amplitude und Häufigkeit erfolgt war, wurden für die Auswertung nur die Summenscores berücksichtigt ((Frequenz + Amplitude) x Häufigkeit). Eine nach Frequenz, Amplitude und Häufigkeit aufgeteilte Auswertung erwies sich wegen des parallelen Verlaufes dieser Items als nicht sinnvoll.

Bei den Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches faßten wir die Items "Wälzbewegungen der Zunge" und "Vorstrecken der Zunge" zusammen, da diese im klinischen Befund deutlich ein einziges Symptom darstellten und bei mehreren Patienten auch alternierend auftraten.

Das Gleiche gilt für die Dyskinesien des Unterkiefers: hier wurden Kaubewegungen, Mahlbewegungen sowie das Öffnen und Schließen des Mundes zusammengefaßt.

4.1.1.1 BLM - (bucco-linguo-masticatorisches) Syndrom
(s. Abbildungen 3-5, Tabellen 17 und 18)

1. Ausgangswerte

Ein Vergleich der Ausgangswerte im U-Test ergab keinen statistischen Unterschied der beiden Gruppen. Die Ausgangswerte errechneten sich als Mittelwerte der beiden Untersuchungen in Phase I, in welcher alle Patienten über 14 Tage Placebo erhielten.

2. Verlauf

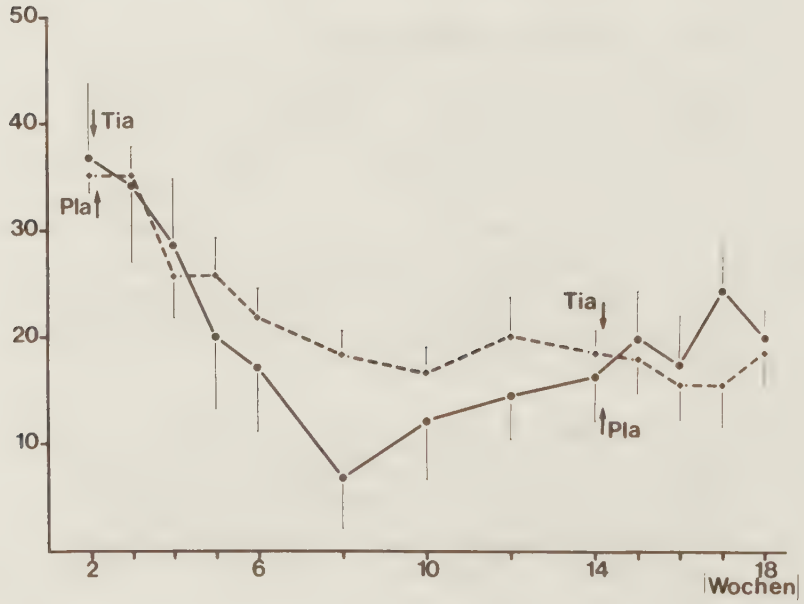


Abbildung 3: BLM - (bucco-linguo-masticatorisches) Syndrom. Mittelwerte ± SEM.

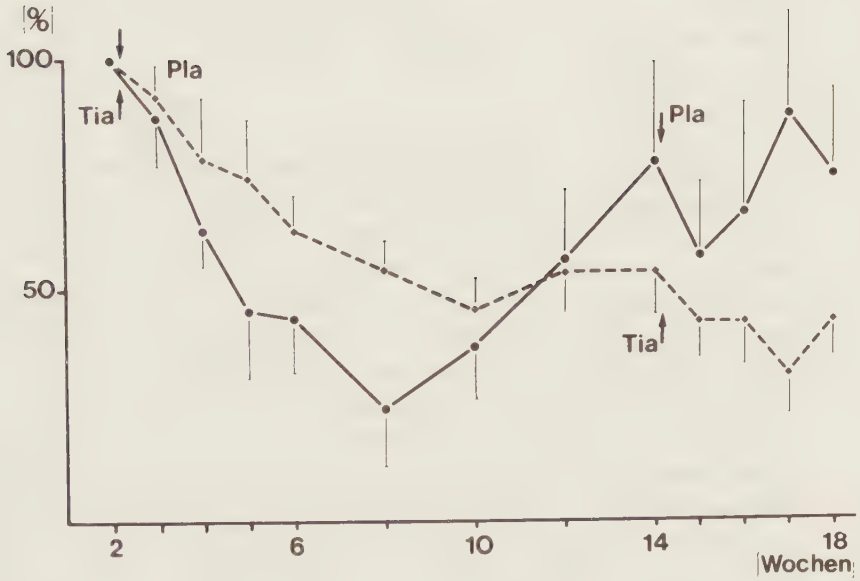


Abbildung 4: BLM - (bucco-linguo-masticatorisches) Syndrom. (Prozentwerte). Mittelwerte ± SEM.

Im Verlauf der 12-wöchigen Untersuchungsphase II besserte sich die Symptomatik in beiden Gruppen deutlich. In Gruppe A ging die mittlere Ausprägung der Symptomatik unter Verum von 36.89 ± 20.41 bis auf 7.00 ± 13.99 in der 8. Untersuchungswoche zurück ($p \leq 005$, t-Test). In den folgenden Wochen verstärkten sich die Bewegungsstörungen wieder und lagen am Ende der Phase II etwa bei der Hälfte des Ausgangsniveaus. Die Umrechnung auf Prozentwerte ließ einen mittleren Rückgang der Bewegungsstörungen bis auf 25 % der ursprünglichen Ausprägung erkennen.

In Phase III war in der Gruppe A unter Placebo wieder eine Verstärkung der Symptome zu beobachten, im Mittel bis auf 80 % der Ausgangswerte.

Im Einzelnen (s. Abbildungen 5a und 5b) zeigte nur ein Patient (Nr. 14) keine Veränderung des BLM-Syndroms über den ganzen Verlauf der Studie, bei zwei Patienten war nur eine geringfügige Besserung um weniger als 45 % des Ausgangswertes zu sehen (Nr. 4 und 6). Bei den übrigen 6 Patienten dieser Gruppe führte die Verminderung der Bewegungsstörungen bis zum Sistieren der Symptomatik ab der 5. Untersuchungswoche (Nr.11, 21) bzw. in der 8. - 10. Untersuchungswoche (Nr. 12, 13, 16, 23). Allerdings hielt dieser Effekt nur bei 2 Patienten länger als 2 Wochen an. Nach der 10. Untersuchungswoche verschlechterte sich die Symptomatik bei allen Patienten wieder deutlich, bei zwei Patienten (Nr. 11,21) den Ausgangswert bei Beginn der Studie bis auf das Doppelte (150 %, 210 %) überschreitend.

In Gruppe B ging die mittlere Symptomatik in Phase II (Placebo) von 35.15 $\pm$ 5.35 bis auf 16.55 $\pm$ 8.34 in der 1o. Untersuchungswoche zurück ($p \leq .001$, t - Test), in Prozentwerte umgerechnet bis auf 45 % der ursprünglichen Ausprägung. Unter Verum (Phase III) ging die mittlere Ausprägung in dieser Gruppe leicht zurück, dabei verschwanden die Bewegungsstörungen bei drei Patienten vollständig, bei drei Patienten war eine Verschlechterung zu erkennen, die übrigen blieben unverändert.

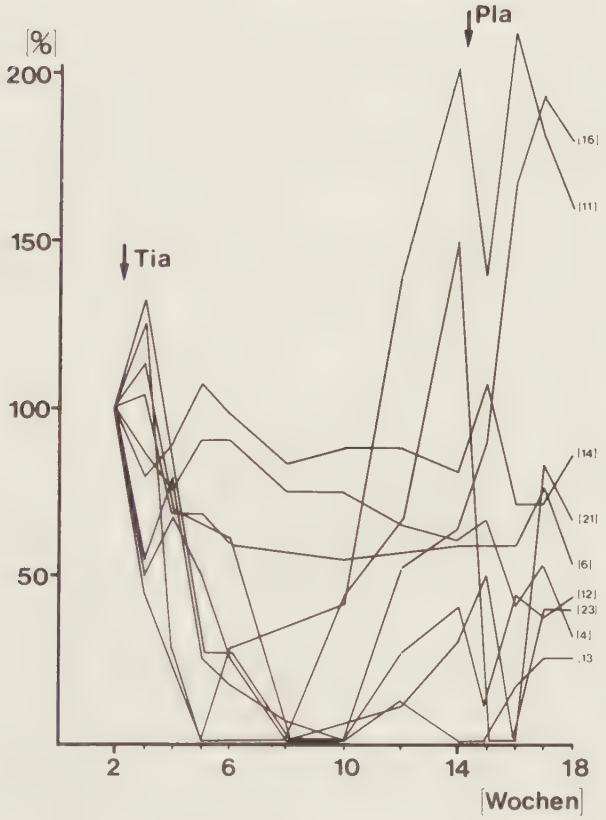


Abbildung 5a: BLM-(bucco-linguo-masticatorisches) Syndrom (Prozentwerte). Einzelverläufe der Gruppe A (n = 9)

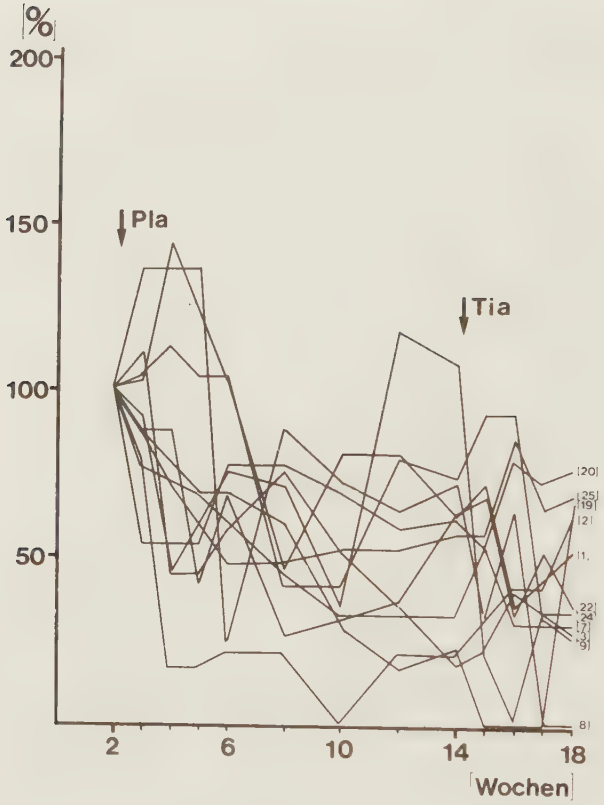


Abbildung 5b: BLM - (bucco-linguo-masticatorisches) Syndrom (Prozentwerte).Einzelverläufe der Gruppe B (n = 11)

3. Vergleich der Gruppen

Ein Vergleich der beiden Gruppen im U-Test ergab nur für die 8. Untersuchungswoche einen signifikanten Unterschied ($p \leq .01$): nach 6 Wochen Verum, d.h. nach 3 Wochen der vollen Dosierung von 600 mg/Tag bestand ein signifikanter Vorteil des Verum gegenüber dem Placebo. Mit dem Fisher Exact Probability Test ließ sich an einer 4-Felder-Tafel für die Häufigkeit einer Remission der Bewegungsstörungen auf Werte $\leq$ 10 % der Ausgangswerte ein statistisch signifikanter Vorteil des Verum auf dem 1 %-Niveau errechnen (vgl. Diagramm 2).

	>10 %	≤10 %
Gruppe A	4	5
Gruppe B	11	0

Diagramm 2: 4-Felder-Tafel: BLM-Syndrom-Werte >10 % und ≤ 10 % der Ausgangswerte in der 8. Untersuchungswoche

Für alle weiteren Untersuchungszeitpunkte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Verum und Placebo festgestellt werden. Die klinische Beurteilung ließ einen leichten Vorteil des Verum bis zur 10. Untersuchungswoche erkennen.

Eine Aufteilung der Patienten unter den Aspekt der Risikofaktoren für eine Therapieresistenz der Dyskinesien (Schwere der Bewegungsstörungen, hohes Alter, Dauer der neuroleptischen Behandlung) ergab keinen Vorteil für eine der Gruppen.

4. Zusammenfassung

Die im BLM-Syndrom zusammenfassend beurteilten Bewegungsstörungen des Mundes und des Unterkiefers verbesserten sich unter Verum und unter Placebo deutlich. Dabei zeigte sich in Phase II ein kurzfristiger, nach der 8. Untersuchungswoche nicht mehr erkennbarer statistisch signifikanter Vorteil des Verum gegenüber dem Placebo.

4.1.1.2 Unterkiefer-Dyskinesien (Kauen/Mahlen/Öffnen und Schließen des Mundes)
(s. Abbildung 6, Tabellen 19 und 20)

1. Ausgangswerte

Ein Vergleich der Ausgangswerte (Gr.A: 14.31 $\pm$ 8.47, Gr.B: 14.91 $\pm$ 6.11, Werte zwischen 0.0 und 25.5) ergab keinen statistischen Unterschied der beiden Gruppen.

2. Verlauf

In beiden Gruppen ging die Symptomatik im Verlauf der Phase II deutlich zurück: in Gruppe A (n = 8) unter Verum von 14.31 $\pm$ 8.47 auf 5.44 $\pm$ 9.21 in der 8. Untersuchungswoche ($p \leq .05$, t-Test), umgerechnet auf die prozentuale Veränderung auf 27.78 $\pm$ 44.31% ($p \leq .05$). Bis zum Abschluß der Phase II steigen die Mittelwerte wieder an, bei einzelnen Patienten die Ausgangswerte bei Beginn der Studie deutlich übersteigend.

Bei drei Patienten (Nr. 4,6,11) war keine wesentliche Veränderung des Befundes festzustellen, die übrigen Patienten zeigten eine deutliche, bis zu völligem Verschwinden der Bewegungsstörung (Nr.12,13,21,23)

führende Besserung. In der zweiten Hälfte der Phasse II verstärkte sich die Symptomatik bei 3 Patienten (Nr.11,12,21) deutlich, bei einer Patientin (Nr.11) bis auf 350 % des Ausgangswertes.

In Phase III unter Placebo lag die mittlere Symtomatik etwa bei der Hälfte der Ausgangswerte.

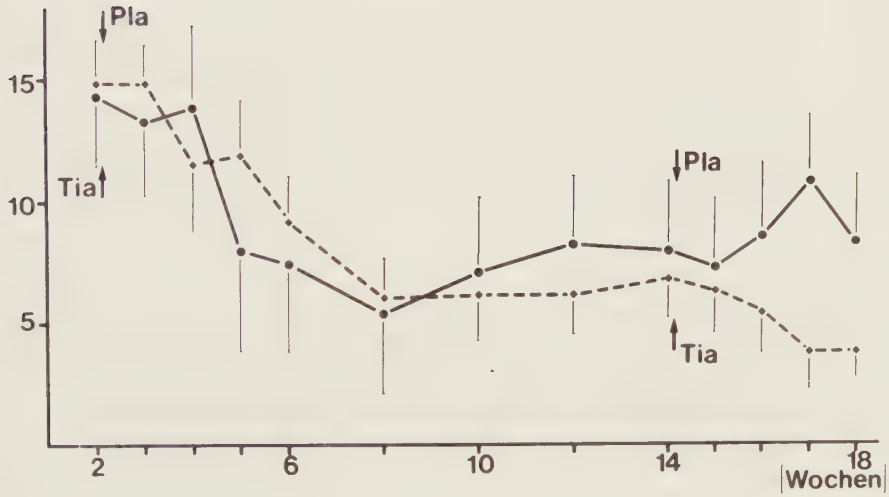


Abbildung 6: Unterkiefer-Dykinesien (Kauen/Mahlen/ Öffnen und Schließen des Mundes). Mittelwert ± SEM.

In Gruppe B (n = 11) ging die mittlere Ausprägung der Kieferdyskinesien unter Placebo kontinuierlich zurück (in Prozent angegeben: bis auf 41.54% ± 39.52 in der 10. Untersuchungswoche, $p \leq .001$, t-Test). In Phase III (unter Verum) verschwanden die Bewegungsstörungen bei 4 Patienten dieser Gruppe erstmals vollständig (Nr. 1,22,24,8), die mittlere Symptomatik ging bis auf 26.91 % ± 44.17 (18. Untersuchungswoche $p \leq .001$) zurück.

3. Vergleich der Gruppen

Zu keinem Zeitpunkt der Studie ließ sich für die Kieferdyskinesien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Gruppe errechnen. Aus dem Kurvenverlauf läßt sich ein leichter Vorteil der Verum erhaltenden Gruppe ersehen, welcher in Gruppe A nur bis zur 8. Untersuchungswoche zu beobachten war.

4. Zusammenfassung

Eine kurzfristige Besserung der Kieferdyskinesien war in beiden Gruppen unter Verum zu beobachten, ohne daß im Vergleich zur jeweils Placebo erhaltenden Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar war.

4.1.1.3 Zungen-Dyskinesien (Wälzen/Vorstrecken der Zunge)
(s.Abbildungen 7 und 8, Tabellen 21 und 22)

1. Ausgangswerte

Ein Vergleich der Ausgangswerte (Gr.A: 17.00 ± 7.87, Gr.8: 15.91 ± 6.73 (Einzelwerte zwischen 3.0 und 25.5) ergab keinen statistisch signifikanten (U-Test) Unterschied der beiden Gruppen.

2. Verlauf

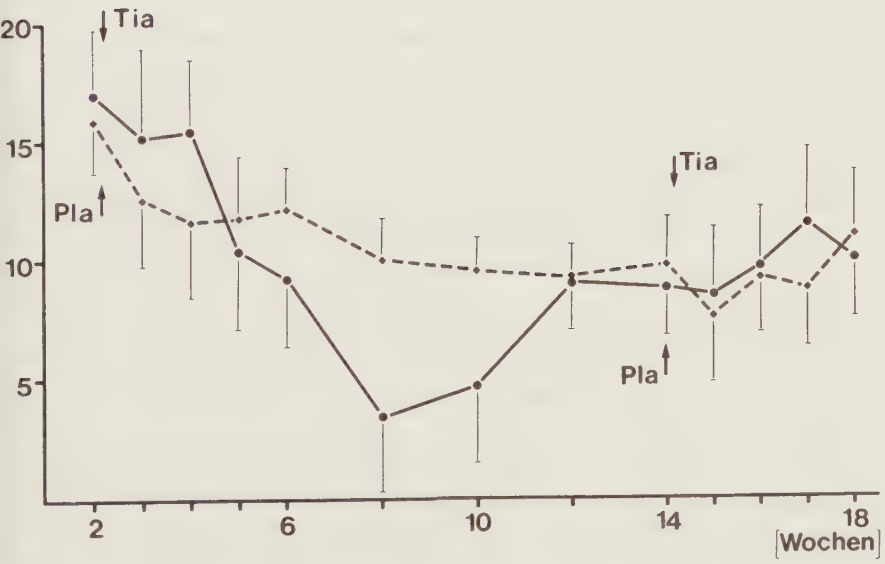


Abbildung 7: Zungen-Dyskinesien (Wälzen/Vorstrecken der Zunge). Mittelwerte ± SEM

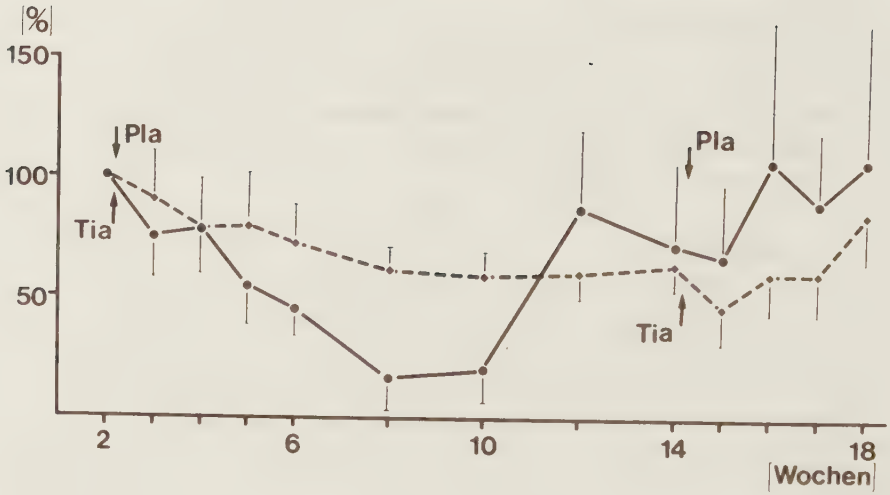


Abbildung 8: Zungen-Dyskinesien (Wälzen/Vorstrecken der Zunge).(Prozentwerte). Mittelwerte ± SEM

Die Zungendyskinesien gingen in Gruppe A unter Verum deutlich ($p \leq .001$, t-Test) zurück auf 3.43 ± 7.83 in der 8. Untersuchungswoche, in Prozentwerte umgerechnet: auf 16.07% ± 32.85 .Diese Remission hielt bis zur 10. Untersuchungswache an, danach stiegen die Werte bis zum Abschluß der Studie kontinuierlich wieder an, bei einem Patienten (Nr. 11) bis zum fünffachen des Ausgangswertes (vgl. die hohen Standardabweichungen). Bei 5 der 8 Patienten dieser Gruppe waren die Zungendyskinesien in der 8. und 18. Untersuchungswoche vollständig verschwunden, 4 von diesen 5 Patienten hatten

zu Beginn der Studie nur eine leichte oder durchschnittliche Ausprägung dieser Bewegungsstörung gezeigt.

In Gruppe B lag die mittlere Ausprägung der Zungendyskinesien in der 8. bis zur 14. Untersuchungswoche bei etwa 60 % der Ausgangswerte. In Phase III unter Verum stieg die mittlere Ausprägung insgesamt leicht wieder an. Bei 4 der 11 Patienten dieser Gruppe wurden Bewegungsstörungen der Zunge in dieser Phase nicht mehr beobachtet (Nr. 7,8,19,24); 3 von diesen Patienten hatten zu Beginn der Studie nur leichte Zungendyskinesien gehabt, bei allen lag der Wert in der letzten Untersuchung unter Placebo (14. Untersuchungswoche) unter dem Gruppendurchschnitt.

3. Vergleich der Gruppen

Ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen (Vergleich der Prozentwerte) im U-Test ergab einen signifikanten ($p \leq .05$) Unterschied nur für die 8. Untersuchungswoche. Mit dem Fisher Exact Probability Test ließ sich für die 8. und die 10. Untersuchungswoche an einer 4-Felder-Tafel (Häufigkeit einer Verringerung der Bewegungsstörungen auf $\leq$ 10 % der Ausgangswerte) ein statistischer Unterschied auf dem 5 % - Niveau berechnen.

4. Zusammenfassung

Im Unterschied zu den anderen Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches konnte für die Zungendyskinesien ein etwas länger anhaltender signifikanter Vorteil der Verum-Gruppe festgestellt werden. Nach der 10. Untersuchungswoche und nach dem cross over war kein Unterschied mehr zu errechnen, wenn auch bei ei-

nigen Patienten der jetzt Verum erhaltenden Gruppe B eine deutliche Besserung zu beobachten war. Insgesamt scheinen die gering ausgeprägten Dyskinesien der Zunge besser auf Tiaprid angesprochen zu haben.

4.1.1.4 Andere Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches

Bei den übrigen Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches (periorale Hyperkinesen, n = 12, s. Tabelle 23; Schmatzen, n = 3; Grimassieren, n = 3) wurden starke Schwankungen der Symptomatik innerhalb der Gruppen beobachtet, so daß eine einheitliche Bewertung nicht möglich war. Für die perioralen Hyperkinesen sei auf die Tabelle 23 verwiesen: sie zeigt eine deutliche Verringerung der Symptomatik in beiden Gruppen unter Verum und unter Placebo, die keine statistische Signifikanz im Vergleich der Gruppen erkennen ließ. Dabei waren die perioralen Hyperkinesen bei 5 der insgesamt 12 Patienten (Gr. A und B) nach den ersten Untersuchungswochen nicht mehr feststellbar (hohe Standardabweichungen!).

4.1.1.5 Oro-faziale Bewegungsstörungen (SKAUB-Skala) (s. Abbildung 9, Tabellen 24 und 25)

1. Ausgangswerte

Der Vergleich der Ausgangswerte (Gr.A: 4.70 $\pm$ 3.13, Gr.B 5.00 $\pm$ 1.25) im U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied der Gruppen (Einzelwerte zwischen 1 und 19).

2. Verlauf

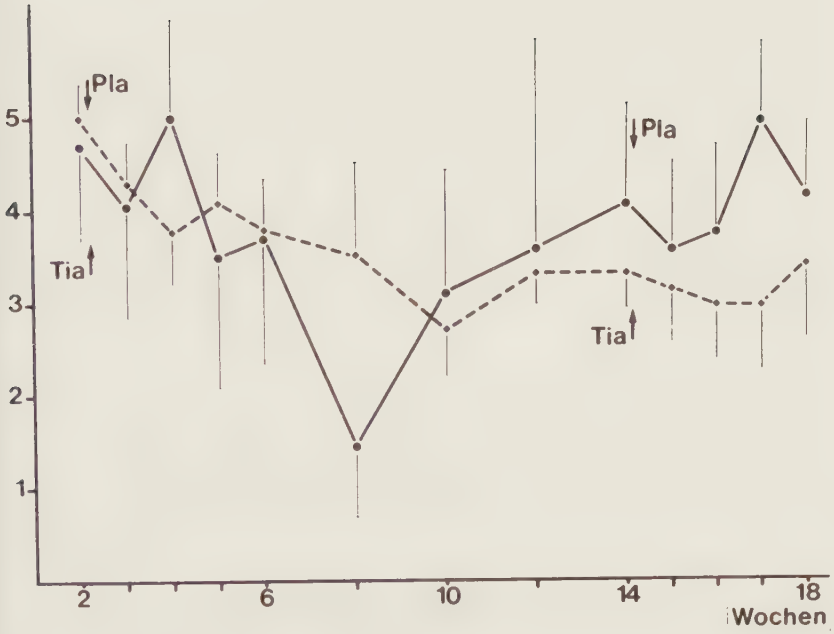


Abbildung 9: Oro-faziale Dyskinesien (SKAUB-Skala). Mittelwerte ± SEM

Der mittlere SKAUB-score ging in Gruppe A unter Verum von 4.70 ± 3.13 bis auf 1.44 ± 2.45 in der 8. Untersuchungswoche zurück ($p \leq .005$, t-Test). Bei allen anderen Untersuchungszeitpunkten wurde kein signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangswert berechnet. Bei dem Vergleich der Mittelwerte, die aus der prozentualen Veränderung errechnet wurden, konnten signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert für die 6. bis 10. Untersuchungswoche bestimmt werden.

In Gruppe B. war die mittlere Veränderung geringer ausgeprägt, am deutlichsten war die Verringerung der Symptomatik unter Placebo in der 10. Untersuchungswoche (mittlerer SKAUB-score: 2.73 $\pm$ 1.74, $p \leq .005$, t-Test). In Phase III unter Verum wurde keine wesentliche Veränderung beobachtet.

3. Vergleich der Gruppen

Ein statistisch signifikanter Vorteil der Verum-Gruppe konnte für die Gruppe A in der 8. Untersuchungswoche errechnet werden ($p \leq .05$, U-Test).

4. Zusammenfassung

Die im Vergleich mit der SD-Skala relativ global bewertende SKAUB ließ einen signifikanten Vorteil der Verum-Gruppe in der 8. Untersuchungswoche erkennen.

4.1.2 Dyskinesien der oberen Extremität (s. Tabellen 26 und 27)

Insgesamt 8 Patienten zeigten Dyskinesien der Finger, eine Patientin (Nr. 12) hatte zusätzlich Bewegungsstörungen der Arme und Handgelenke. Bei der statistischen Auswertung wurden nur die Werte für die Finger-Dyskinesien berücksichtigt.

1. Ausgangswerte

Der Vergleich der Ausgangswerte (Gruppe A: 7.96 $\pm$ 5.08, Gruppe B: 18.50 $\pm$ 6.76) im U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen. Die Einzelwerte lagen bei Beginn der Studie zwischen 2.5 und 25.5

2. Verlauf

In Gruppe A (n = 5) wurde in den ersten Wochen der Phase II unter Verum ein starker Rückgang der Symptomatik von 7.96 ± 5.08 auf 1.80 ± 2.05 in der 4. Untersuchungswoche beobachtet, in Prozentwerte umgerechnet: auf 23.10 ± 23.35 % ($p \leq .005$, t-Test), dem eine weitere Verringerung der Symptomatik bis zum vollständigen Sistieren bei allen Patienten dieser Gruppe in der 12. bis 14. Untersuchungswoche folgte. In Phase III (Placebo) traten bei 3 Patienten wieder Bewegungsstörungen der Finger auf, bei einem Patienten (Nr.23) den Ausgangswert weit überschreitend.

Gruppe B (n = 3) zeigte unter Placebo bei starken Schwankungen in den Einzelverläufen eine deutliche Verringerung der Symptomatik über den ganzen Verlauf der Phase II (23.63 ± 37.21 % in der 8. Untersuchungswoche, $p \leq .005$. t-Test). Unter Verum (Phase III) wurde ein weiterer Rückgang der Bewegungsstörungen der Finger beobachtet, der bei allen Patienten zu zeitweiligem, nicht anhaltendem Sistieren führte. Mittlere prozentuale Ausprägung in der 18. Untersuchungswoche: 15.70 ± 27.19 ($p \leq .05$, t-Test).

3. Vergleich der Gruppen

Die in der 12-wöchigen Phase II Verum erhaltenden Patienten der Gruppe A zeigten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine deutlich geringere Ausprägung der Finger-Dyskinesien. Eine statistische Signifikanz wurde für die 6. Untersuchungswoche errechnet ($p \leq .05$, U-Test). Bei allen weiteren Untersuchungen war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

4. Zusammenfassung

Bei den Finger-Dyskinesien zeigte sich ein klinisch deutlicher, statistisch nur in der 6. Untersuchungswoche auf dem 5 %-Niveau signifikanter Vorteil der Verum-Gruppe gegenüber Placebo.

4.1.3 Dyskinesien der unteren Extremität

4.1.3.1 Dyskinesien der Fußgelenke (s. Tabelle 28)

Von den Dyskinesien der unteren Extremität wurden am häufigsten die der Fußgelenke beobachtet (n = 16, relative Häufigkeit = 76.2 %).

1. Ausgangswerte

Ein Vergleich der Ausgangswerte ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen. Die Einzelwerte lagen bei Beginn der Studie zwischen 0.0 und 21.0.

2. Verlauf

In beiden Gruppen ging die mittlere Ausprägung der Symptomatik bis auf etwa die Hälfte der Ausgangswerte zurück. Für die Gruppe A wurde für diese Veränderung in der 6. bis 10. Untersuchungswoche eine Signifikanz auf dem 5 %-Niveau (t-Test) errechnet. In dieser Gruppe war eine deutliche Besserung nur bei 3 Patienten zu beobachten. Bei 2 Patienten traten Dyskinesien der Fußgelenke erstmals nach dem Absetzen des Verum (Phase III) auf.

Bei den Patienten der Gruppe B war weder unter Placebo noch unter Verum eine einheitliche Entwicklung zu beobachten.

3. Vergleich der Gruppen

Ein Vergleich von Verum und Placebo im U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

4.1.3.2 Zehen-Dyskinesien
(s. Tabelle 29)

1. Ausgangswerte

Ein Vergleich der Ausgangswerte (Gruppe A: 10.00 $\pm$ 1.37, Gruppe B: 10.17 $\pm$ 6.26) im U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen. Die Einzelwerte bei Beginn der Studie lagen zwischen 0.0 und 16.5.

2. Verlauf

In beiden Gruppen wurde im Verlauf der Phase II eine leichte, statistisch nicht signifikante Verringerung der Bewegungsstörungen beobachtet. Nur bei 2 der insgesamt 11 Patienten besserte sich die Symptomatik unter Verum gegenüber den Placebountersuchungen deutlich (Nr.12 und 24).

3. Vergleich der Gruppen

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo errechnet werden.

4.1.3.3 "stamping movements"

Stampfbewegungen der Beine traten nur in Verbindung mit anderen Dyskinesien der unteren Extremität auf. Sie wurden bei 9 Patienten beobachtet (relative Häufigkeit 42.9 %).

Einzelverläufe und Gruppenvergleich ließen keine statistisch signifikante Wirkung von Tiaprid erkennen. Nur 3 der insgesamt 9 Patienten zeigten unter Verum eine deutliche Verringerung der Symptomatik, bei den übrigen Patienten war eine solche Verringerung nicht bzw. unter Placebo zu beobachten.

4.1.4 Rumpf-Dyskinesien

Bei 7 Patienten (33,3 %) traten Rumpfdyskinesien im Sinne von Schaukelbewegungen des Beckens auf, 3 dieser Patienten hatten zusätzlich Atemstörungen. Bei einer Patientin (Nr. 20) wurden Atemstörungen ohne gleichzeitiges Beckenschaukeln beobachtet. Diese Patientin hatte ausgeprägte "stamping movements".

1. Ausgangswerte

Die mittlere Ausprägung der Rumpfdyskinesien war in Gruppe A ($n = 3$, $\bar{x} = 15.27 \pm 9.8$) etwas deutlicher als in Gruppe B ($n = 4$, 6.38 ± 1.89), ohne daß sich bei den kleinen Fallzahlen ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen ließ.

2. Verlauf und Gruppenvergleich

In beiden Gruppen wurde eine im Mittel deutliche Verminderung von Beckendyskinesien und Atemstörungen beobachtet. Dabei traten die Schaukelbewegungen des Beckens bei einem Patienten der Gruppe A unter Verum und bei allen Patienten der Gruppe B unter Placebo schon nach der 3. Untersuchungswoche nicht mehr oder nur noch vereinzelt auf. Die Atemstörungen zeigten dabei eine etwas größere Persistenz.

Im Gruppenvergleich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo errechnet werden.

3. Zusammenfassung

Die Dyskinesien des Rumpfes (Beckenschaukeln, Atemstörungen) ließen keine Wirksamkeit des Verum gegenüber dem Placebo erkennen.

4.2 PARKINSONOID

(s. Abbildungen 10 und 11, Tabellen 30 und 31)

Die Verlaufsbeurteilung des Parkinsonoids erfolgte mit der Skala von SIMPSON & ANGUS und einer eigenen Skala.

Die Tabelle 8 gibt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Einzelsymptome des Parkinsonoids wieder, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten (n = 21).

	n =	%
Haltung	5	23,8 %
Gang	6	28,6 %
Mimik	4	19,1 %
Speichelfluß	1	4,8 %
Tremor allgemein	13	61,9 %
- der Zunge	1	4,8 %
- der Arme	10	47,6 %
- der Beine	4	19,1 %
Rigor allgemein	9	42,9 %
- der Schultergelenke	3	14,3 %
- der Ellenbeugen	9	42,9 %
- der Handgelenke	6	28,6 %
- der Beine	3	14,3 %
Glabella-Reflex	3	14,3 %
Schnautz-Reflex	3	14,3 %
Armfall	1	4,8 %

Tabelle 8: Häufigkeiten der Einzelsymptome des Parkinsonoids nach der Skala von SIMPSON & ANGUS und der eigenen Parkinsonoid-Skala.

Der mittlere Gesamtscore betrug bei Beginn der Studie 2.50 $\pm$ 1.84 in der Gruppe A, 2.14 $\pm$ 2.42 in Gruppe B (eigene Skala) bzw. 2.05 $\pm$ 1.72 (Gruppe A) und 1.77 $\pm$ 1.51 (Gruppe B) (SIMPSON & ANGUS-Skala).

Die im folgenden angegebenen Werte beziehen sich auf die eigene Skala.

1. Ausgangswerte

Der Vergleich der Ausgangswerte (Gr.A: 2.50 ± 1.84, Gr.B: 2.14 ± 2.42) im U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen. 3 Patienten der Gruppe A und 4 Patienten der Gruppe B hatten bei Beginn der Studie kein bzw. ein nur geringfügiges (≤1) Parkinsonoid gezeigt. Die Ausgangswerte lagen zwischen 0.0 und 8.0.

2. Verlauf

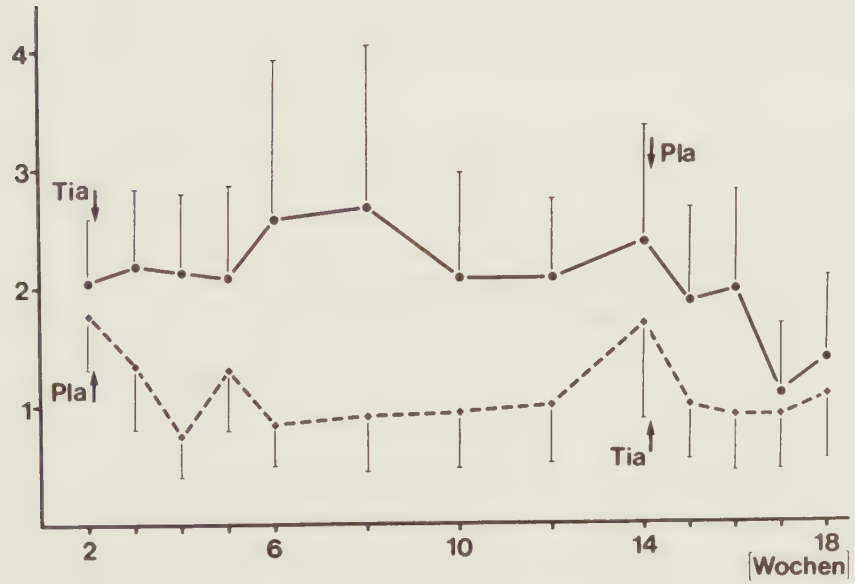


Abbildung 10: Parkinsonoid (SIMPSON & ANGUS-Skala). Mittelwerte ± SEM

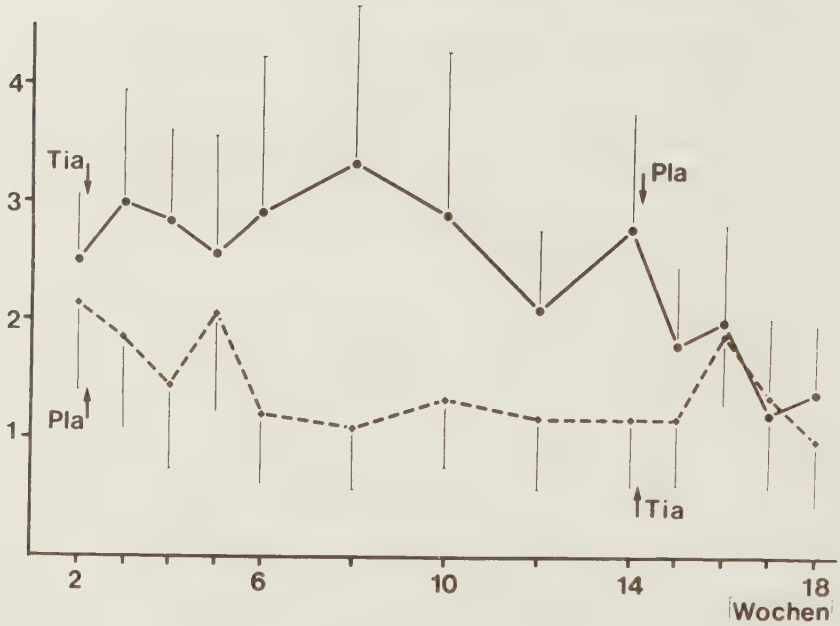


Abbildung 11: Parkinsonoid (Eigene Skala).
Mittelwerte ± SEM

In der in Phase II Verum erhaltenden Gruppe A trat über den ganzen Verlauf dieser Phase eine leichte, statistisch nicht signifikante Verstärkung des mittleren Parkinsonoids auf: von 2.50 ± 1.84 stieg die mittlere Ausprägung bis auf 3.33 ± 4.24 in der 8. Untersuchungswoche. Am Ende der Phase II lagen die Werte im Mittel etwa auf dem Niveau am Beginn der Studie. In Phase III unter Placebo fällt das mittlere Parkinsonoid

in dieser Gruppe ab von 2.78 ± 3.11 in der 14. Untersuchungswoche (= letzte Woche der Phase II) bis auf 1.40 ± 1.84 in der 18. Untersuchungswoche (n.s.,t-Test).

Im Einzelnen war bei 5 von 10 Patienten dieser Gruppe keine wesentliche Änderung zu sehen, bei 3 Patienten war eine leichte (3-4 Punkte), bei einem Patienten eine deutliche (11 Punkte) Verstärkung des Parkinsonoids zu beobachten. Bei diesen Patienten wurden die höchsten Werte in der 6. bis 10. Untersuchungswoche gemessen.

Unter Placebo (Phase III) war bei 3 von 4 Patienten, die unter Verum eine Verstärkung des Parkinsonoids gezeigt hatten, eine deutliche Verminderung der Symptomatik zu beobachten.

In der Gruppe B wurde in Phase II unter Placebo ein deutlicher Rückgang des Parkinsonoids bis auf die Hälfte der ursprünglichen Ausprägung beobachtet. In Phase III unter Verum wurde keine wesentliche Änderung gesehen. Nur bei einem Patienten dieser Gruppe stieg unter Verum der Wert für das Parkinsonoid an.

3. Vergleich der Gruppen

In Phase II liegen die Mittelwerte der Verum erhaltenden Gruppe A deutlich über denen der Placebo-Gruppe, ohne daß für diesen Unterschied eine Signifikanz errechnet werden konnte.

4. Zusammenfassung

Die Ausprägung des Parkinsonoids zeigte bei 4 von 10 Patienten in der 12-wöchigen Phase II unter Verum eine Verstärkung, der eine deutliche Besserung in der

abschließenden Placebo-Phase folgte. Ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo konnte nicht errechnet werden.

4.3 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Die Patienten wurden in jeder Untersuchung direkt nach den folgenden unerwünschten Wirkungen befragt:

- Müdigkeit
- Schlafstörungen
- Akathisie ("innere Unruhe").

Die Patienten wurden außerdem nach neu aufgetretenen Störungen ihres körperlichen Befindens befragt. Um eine unter Tiaprid gelegentlich beobachtete Hypotonie zu erfassen, wurden wöchentlich Blutdruckkontrollen durchgeführt.

Die im Verlauf unserer Untersuchung aufgetretenen unerwünschten Wirkungen gehen aus den folgenden Tabellen hervor.

Gruppe A (n=10)	Tiaprid (12 Wochen) n	Placebo (4 Wochen) n
Müdigkeit	5	2
Schlafstörungen	2	1
Diarrhoe	1	1
Mundtrockenheit	1	1
Gastrointestinale Beschwerden	1	-
Schwindel	1	-
Innere Unruhe	1	-

Tabelle 9a: Unerwünschte Wirkungen (n = Zahl der Patienten der Gruppe A)

Gruppe B (n=11)	Placebo (12 Wochen) n	Tiaprid (4 Wochen) n
Müdigkeit	3	4
Schlafstörungen	1	3
Diarrhoe	-	1
Mundtrockenheit	1	3
Schwindel	1	2
Innere Unruhe	1	2

Tabelle 9b: Unerwünschte Wirkungen (n = Zahl der Patienten der Gruppe B)

Eine Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen in beiden Gruppen gibt die folgende Tabelle wieder:

	Tiaprid n	Placebo n
Müdigkeit	9	5
Schlafstörungen	5	2
Diarrhoe	2	1
Mundtrockenheit	4	2
Gastrointestinale Beschwerden	1	-
Schwindel	3	1
Innere Unruhe	3	1

Tabelle 9c: Unerwünschte Wirkungen (n = Zahl der Patienten der Gruppe A und B)

Bei 3 Patientinnen wurde eine leichte Hypotonie festgestellt: bei 2 Patientinnen unter Tiaprid (110/60 bzw. 120/60 mmHg), bei einer Patientin unter Placebo (110/60 mmHg).

Auf das Parkinsonoid wurde in einem gesonderten Abschnitt (Kap. 4.2) eingegangen.

Bei einer Patientin der Gruppe B trat in Phase III unter Tiaprid ein allergisches Exanthem am Handrücken und am Hals auf, das angeblich seit einigen Jahren im Frühsommer durch Sonnenexposition ausgelöst wird.

Ein Patient gab unter Tiaprid Kopfschmerzen an, wobei er von sich aus darauf hinwies, daß diese regelmäßig bei Verschlechterung seines psychischen Zustandes aufträten.

4.4 SERUMSPIEGEL

4.4.1 Tiaprid

Die Serumkonzentrationen von Tiaprid bei einer Dosierung von 600 mg/Tag sind aus der folgenden Tabelle zu ersehen:

	Gruppe A (n=8)	Gruppe B (n=11)
Tiaprid	682.4 ± 241.6	876.09 ± 489.9
Spannweite	321 - 1043	100 - 1591

Tabelle 10: Tiaprid-Serumkonzentrationen (ng/ml)
Mittelwerte ± Standardabweichung

Ein Vergleich der Serumkonzentrationen von Tiaprid im U-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B.

4.4.2 Prolaktin

Die Prolaktin-Serumspiegel (s.Abb.12) gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

	Phase I	Phase II	Phase III
Gruppe A (n=8)	1194.6 ± 734.9 (367 - 2209)	2179.0 ± 792.3 (552 - 2815)	1175.8 ± 801.5 (374 - 2368)
Gruppe B (n=10)	615.8 ± 625.4 (165 - 2237)	737.3 ± 733.8 (158 - 2212)	2544.4 ± 1225.1 (921 - 5112)

Tabelle 11: Prolaktin-Serumspiegel (µIU/ml) (WHO 75/504) Mittelwerte ± Standardabweichung. (In Klammern Minimal- und Maximalwerte)

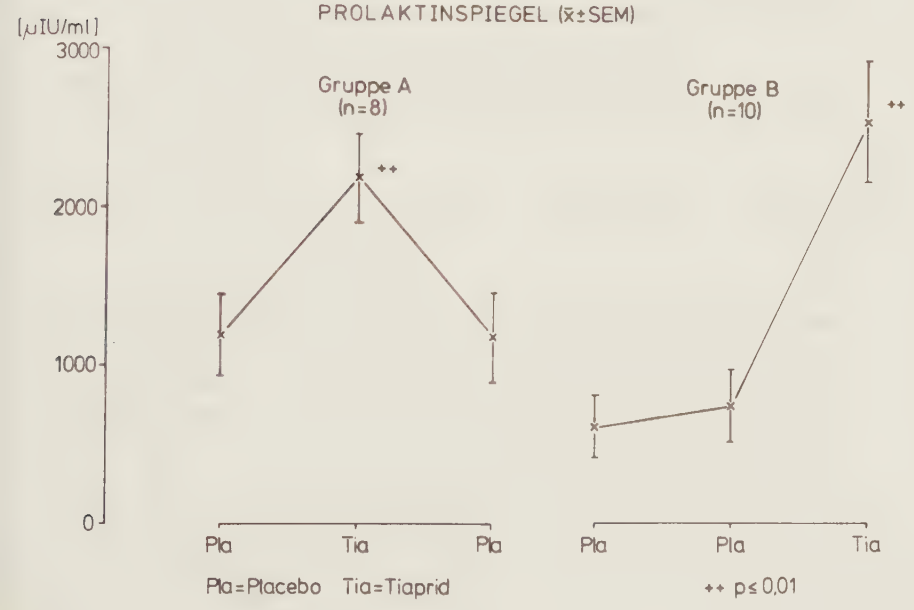


Abbildung 12: Prolaktinspiegel im Serum (µIU/ml). Mittelwerte ± SEM

Dabei lagen die Ausgangswerte von 9 Patienten (= 50 %) innerhalb der Normwerte (für Männer: 0 - 400 µIU/ml ≙ 0 - 20 ng/ml; für Frauen: 0 - 500 µIU/ml ≙ 0 - 25 ng/ml). Die Ausgangswerte der Patienten der Gruppe B lagen im Mittel deutlich unter denen der Gruppe A. Der Anstieg des Prolaktins unter Tiaprid ergab dagegen in Gruppe B im Mittel höhere Werte, bei einem Patienten dieser Gruppe wurde unter Tiaprid ein Prolaktinspiegel von 5112 µIU/ml = 256 ng/ml gemessen.

Für den Anstieg des Prolaktins unter Tiaprid konnte in beiden Gruppen eine statistische Signifikanz auf dem 1 % - Niveau errechnet werden.

4.4.3 Korrelation von Tiaprid- und Prolaktinspiegel

Wir errechneten eine deutliche Korrelation zwischen dem Anstieg des Prolaktinspiegels (berechnet als Anstieg gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert) und der Serumkonzentration von Tiaprid: der PEARSON-Korrelationskoeffizient betrug r = .48 ($p < 0.05$).

4.4.4 missing data

Bei 2 Patienten der Gruppe A konnte kein Tiaprid gemessen bzw. bei einer Konzentration < 50 ng/ml nicht genau quantitativ bestimmt werden, bei einem von diesen beiden Patienten sowie jeweils einem Patienten der Gruppe A und der Gruppe B war die Prolaktin-Bestimmung aus technischen Gründen nicht möglich.

4.5 EEG-BEFUNDE
(s. Tabelle 12a-c)

Bei den Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurde in jeder der drei Phasen mindestens ein EEG abgeleitet. (Bei jeweils einem Patienten in beiden Gruppen wurde in Phase II keine EEG-Ableitung durchgeführt).

Die Auswertung erfolgte anhand der zusammenfassenden Beurteilungen der EEG-Befunde. (Für die Beratung bei dieser Auswertung danke ich Herrn Dr. Spatz, Psychiatrische Klinik der Universität, München).

Bereits in der ersten Untersuchungsphase (Placebo für beide Gruppen) zeigten sich bei 13 der 21 Patienten im EEG leichte bis mittelschwere Allgemeinveränderungen. Die psychiatrische Grundmedikation (Neuroleptika, Anticholinergica etc.) wurde bei den Patienten während der Studie beibehalten. Unter Tiaprid zeigten sich keine deutlichen Veränderungen der im Verlauf der Studie erhobenen EEG-Befunde (s. Tabelle 12a und 12b).

Nr.	Phase I (Placebo)	Phase II (Verum)	Phase III (Placebo)
4	+-++	++	+-++
6	0	0	+
11	0	0	+
12	++	++/++	+
13	0	0	+
14	+	+	+
16	0	0	0
17	+	+	+
21	0	Ø	0
23	+	+	+

Tabelle 12a: EEG-Veränderungen (Gruppe A, n = 10)

Fortsetzung Tabelle 12
Legende:

Nr. : Nummer des Patienten

Ø : kein EEG vorhanden

O : normales, altersentsprechendes EEG; Normvariante

\+ : leicht abnormes EEG; leichte Allgemeinveränderungen

++ : mittelschwer abnormes EEG

Wenn mehr als ein EEG innerhalb einer Untersuchungsphase abgeleitet worden war, so sind in der Tabelle beide Ergebnisse angegeben.

Nr.	Phase I (Placebo)	Phase II (Placebo)	Phase III (Verum)
1	++	Ø	+-++
2	++	++	++
3	+	+/O	+
7	++	+-++	+
8	+	O	O
9	O	+/O	O-+
19	++	+	+
20	O	O	O
22	+	O	+
24	O	+	+
25	+	O	+

Tabelle 12b: EEG-Veränderungen (Gruppe B, n=11)
Legende: s. unter Tabelle 12a

Auch ein Vergleich von Verum- und Placebogruppe zeigt (s. Tabelle 12c), daß in beiden Phasen sowohl leichte als auch mittelschwere EEG-Veränderungen vorkommen.

	O	+	++	Ø
Placebo (Phase II bzw. III	6	11	3	1
Verum (Phase II bzw. III	6	10	4	1

Tabelle 12c: EEG-Befunde unter Placebo (Gruppe A: Phase III, Gruppe B: Phase II) und unter Verum (Gruppe A: Phase II, Gruppe B: Phase III).

Legende: s.unter Tabelle 12a

4.6 PSYCHOPATHOLOGIE

Psychopathologische Veränderungen wurden in nichtstandardisierter Form von der Untersucherin aufgezeichnet. Bei 9 der insgesamt 21 Patienten blieb das psychopathologische Zustandsbild während der ganzen Untersuchung weitgehend konstant, 8 Patienten zeigten über den ganzen Studienverlauf Schwankungen ihres psychischen Befindens, die von uns als Symptome der Grunderkrankung angesehen wurden. Zu dieser Gruppe gehörten auch die beiden Patienten mit der Diagnose Cyclothymie.

Bei 2 Patienten der Gruppe A war unter Tiaprid und Placebo eine kontinuierliche Verstärkung der psychotischen Symptomatik zu beobachten, wobei bei einem dieser Patienten unter Tiaprid eine leichte kurzzeitige Besserung eingetreten war, der im weiteren Verlauf

und nach Beendigung der Studie eine deutliche Exazerbation der Psychose folgte.

Bei einer Patientin kam es unter Tiaprid zu einer kurzzeitigen depressiven Verstimmung, gleichzeitig mit einer deutlichen Verstärkung des Parkinsonoids. Nach Beendigung der Studie war bei dieser Patientin eine erneute Exazerbation der psychotischen Symptomatik zu sehen.

Eine Patientin der Gruppe B wurde während der Phase II unter Placebo bei stabilem psychischem Befund von der geschlossenen Station in ein offenes Haus verlegt. Kurz nach der Verlegung und ungefähr gleichzeitig mit dem Beginn der Phase III (unter Tiaprid) kam es bei dieser Patientin zu einer deutlichen Verschlechterung der psychotischen Symptomatik, die (nach Beendigung der Untersuchung) zur Rückverlegung auf die geschlossene Station führte.

Abbrecher (vgl. Kap. 2.4): Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang noch darauf, daß bei 2 der 4 Patienten, welche die Studie nicht beendeten, die Untersuchung wegen einer akuten Verschlechterung des psychopathologischen Befundes abgebrochen werden mußte: einer dieser Patienten hatte dabei Tiaprid, der andere Placebo erhalten.

5. DISKUSSION

In einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde an 21 (25) Patienten des Bezirkskrankenhauses Haar bei München die Wirkung von Tiaprid auf die Spätdyskinesie erprobt.

Aufgrund von Tierexperimenten wurde für Tiaprid eine relativ spezifische DA_2-antagonistische Wirkung postuliert. Eine besonders ausgeprägte Wirkung von Tiaprid wurde festgestellt an supersensitiven Rezeptoren, wie sie für die Entstehung von Spätdyskinesien als verantwortlich angenommen werden.

Bisher liegen nahezu ausschließlich offene Prüfungen der Wirkung von Tiaprid auf die Spätdyskinesie vor; in der einzigen bisher durchgeführten Doppelblindstudie, die nach dem Beginn unserer Studie veröffentlicht wurde, untersuchten BURUMA et al. (15) den therapeutischen Effekt von Tiaprid an 12 Patienten über eine Studiendauer von insgesamt 4 Wochen, wobei die Verum-Phase für jede der beiden Gruppen lediglich 14 Tage betrug.

Unter diesen Voraussetzungen erschien es uns notwendig, Tiaprid über einen hinreichend langen Zeitraum und an einer ausreichenden Zahl von Patienten einer weiteren klinischen Prüfung zu unterziehen.

Wir führten die Studie an 25 Patienten durch, von denen 21 die Untersuchung beendeten. Eine der beiden Untersuchungsgruppen (Gruppe A) erhielt Tiaprid über einen Zeitraum von 12 Wochen, die andere Gruppe (Gruppe B) erhielt nach einer 12-wöchigen Placebo-Phase Tiaprid über 4 Wochen.

5.1 PATIENTENAUSWAHL

Unsere Patientenauswahl (s.Abb.1,S.29 , Tab.3, S.27) ging von besonders günstigen Voraussetzungen aus: sie basierte auf einer unmittelbar vorausgegangenen epidemiologischen Studie, in deren Verlauf alle Patienten in den sogenannten "chronischen Häusern" des Bezirkskrankenhauses Haar bei München systematisch auf Symptome einer Spätdyskinesie untersucht worden waren (69). Bei 104 von insgesamt 561 langfristig neuroleptisch behandelten Patienten mit endogenen Psychosen waren in mehreren Untersuchungen und unter Ausschluß von Bewegungsstörungen anderen Ursprungs (Akathisie, Pisa-Syndrom, Rabbit-Syndrom, Chorea Huntington, katatone Stereotypien, psychogene Tics und spontane Dyskinesien) eine deutliche Spätdyskinesie festgestellt werden.

Die Patienten unserer Studie wurden aus dieser Gruppe von 104 Patienten ausgewählt; somit kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, daß bei allen Patienten unserer Untersuchungsgruppe als Spätdyskinesie zu klassifizierende Bewegungsstörungen bestanden.

Alle geeignet erscheinenden Patienten aus der genannten Gruppe von 104 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wobei sich bei Beginn der Untersuchung eine Zahl von 25 Patienten ergab. Vorausgesetzt wurden informiertes Einverständnis und die Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen. Die Patienten mußten einen deutlichen Ausprägungsgrad der Spätdyskinesie zeigen (cut off $\geq$ 2 auf der SKAUB-Skala); zudem mußte die Dyskinesie bei den Voruntersuchungen weitgehend stabil geblieben sein. Ein wichtiges Kriterium stellte der

psychopathologische Befund der Patienten dar: die Patienten sollten möglichst wenig Schwankungen in ihrem psychischen Befinden zeigen, da eine Veränderung der neuroleptischen Medikation für den Zeitraum der Untersuchung vermieden werden sollte.

Die folgende Tabelle zeigt einen Vergleich zwischen den neuroleptisch behandelten Patienten mit endogenen Psychosen in der epidemiologischen Studie (n=104) und den Patienten der Tiaprid-Studie:

	Tiaprid-Studie (n = 21)	Epidem.Studie (n = 104)
Alter (Jahre)	65.8 ± 8.34 (46 - 77)	54.44 ± 13.10 (20 - 90)
Hospitalisation (Jahre)	19.6 ± 11.76	14.6 ± 11.34
Neuroleptika: 1-10 Jahre	23,8 %	28.8 %
10 Jahre	76.2 %	71.2 %
Diagnosen		
- Schizophrene Psychosen	90.5 %	95.7 %
- Affektive Psychosen	9.5 %	2.1 %
- Persönlichkeitsstörungen	-	2.1 %

Tabelle 13: Vergleich der Patienten unserer Studie mit der Gesamtpopulation in der epidemiologischen Untersuchung (69)

Wie die Tabelle zeigt, bestand ein deutlicher Unterschied der Experimentalgruppe zur Gesamtgruppe der Spätdyskinesie-Patienten bezüglich des Alters: das Durchschnittsalter der Patienten der Experimentalgruppe lag um etwa 10 Jahre über dem Durchschnittsalter der Gesamtgruppe.

Ursprünglich sollten Patienten mit einem Alter über 65 Jahre nicht in die Studie aufgenommen werden, um Dyskinesien auf dem Boden hirnorganisch bedingter Veränderungen auszuschließen. Im Verlauf der Voruntersuchungen ergab sich, daß dieses Kriterium nicht erfüllt werden konnte, da sich sonst für unsere Experimentalgruppe eine zu kleine Fallzahl ergeben hätte. Angesichts der langen Studiendauer von 4 1/2 Monaten ergab sich vor allem bei den jüngeren Patienten eine Reihe von Problemen, die eine Aufnahme in diese Studie unmöglich machten: so zeigten sich bei diesen Patienten häufig Schwankungen im psychopathologischen Bild, die eine Änderung der neuroleptischen Grundmedikation erwarten ließen; weiterhin waren bei diesen Patienten organisatorische Veränderungen in Anpassung an den Krankheitsverlauf (Entlassung, Verlegung etc.) für einen Zeitraum von 4 1/2 Monaten häufig nicht auszuschließen.

Von den 21 Patienten, welche die Studie beendeten, waren 11 älter als 65 Jahre. Nach Abwägung der Vor- und Nachteile erschien es uns wesentlich, die Studie mit einer möglichst großen Zahl von Patienten durchführen zu können, zumal wir mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen konnten, daß im Rahmen der genannten epidemiologischen Studie alle Patienten mit Bewegungsstörungen anderer Genese ausgeschlossen worden waren.

Einen Vergleich der Häufigkeiten der einzelnen Bewegungsstörungen bei den Patienten der epidemiologischen Studie und den Patienten der Experimentalgruppe (Häufigkeit der Einzelsymptome in den Untersuchungen der Phase I unter Placebo) gibt die folgende Tabelle wieder.

	Tiaprid-studie (n=21)	Epidem. Studie (n=104)
Zunge	90.5 %	91.2 %
Unterkiefer	85.7 %	80.4 %
Periorale Hyperkinesen	52.4 %	23.5 %
Schmatzen	14.3 %	6.9 %
Grimassieren	14.3 %	6.9 %
Finger	38.1 %	40.2 %
"stamping movements"	42.9 %	5.9 %
Fußgelenke	76.2 %	29.4 %
Zehen	52.4 %	14.7 %
Becken	33.3 %	7.8 %
Atemstörungen	19.1 %	7.8 %

Tabelle 14: Vergleich der Häufigkeiten der Einzelsymptome in unserer Untersuchung und in der epidemiologischen Studie (69)

Es zeigte sich damit in der Experimentalgruppe eine insgesamt vielfältigere Syptomatik der Bewegungsstörungen: Bei den Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches und der Finger bestand eine weitgehende Übereinstimmung mit der Gesamtgruppe; dagegen fanden wir einen höheren Prozentsatz an perioralen Hyperkinesen und an Bewegungsstörungen der unteren Extremität und des Rumpfes. Dies ist ein Ausdruck dafür, daß ein ausrei-

chender Schweregrad der Spätdyskinesien eine Voraussetzung für die Aufnahme in unserer Studie war. Weiterhin sahen wir in einer derartigen Auswahl eine Chance, den Einfluß der Therapie mit Tiaprid auf eine vielgestaltige Symptomatik zu erfassen.

Nahezu alle bisher vorliegenden Untersuchungen lassen die Frage der nosologischen Abgrenzung der Spätdyskinesie offen: in der Doppelblindstudie von BURUMA et al. (15) wurden die Spätdyskinesien lediglich charakterisiert als "nichtwillkürliche Bewegungen vor allem des oro-fazialen Bereiches, aber auch am Rumpf und an den Extremitäten". PETIT (105) erprobte Tiaprid an Patienten, deren Bewegungsstörungen er z.T. als "Spätdyskinesien", z.T. als "Dyskinesien im Gefolge einer Behandlung mit Neuroleptika" bezeichnet, ohne daß diese Unterscheidung erklärt wurde.

Auch in den weiteren französischen Studien aus den Jahren 1977 (13,49) und 1978 (45,94) wurden Patienten mit den verschiedensten extrapyramidalen Symptomen mit Tiaprid behandelt. Unklar bleibt in diesen Studien vor allem die Abgrenzung der "dyskinésies bucco-faciales" von einem "syndrom d'impregnation neuroleptique"; diese beiden Diagnosen stehen z.B. bei DIVISIA & GIRARD-MADOUX (45) nebeneinander, unter den bucco-fazialen Dyskinesien scheinen einige aber auch Neuroleptika-bedingt gewesen zu sein.

In der Untersuchung von RUST (119) wurde die bei 35 der 37 Patienten beobachteten Dyskinesien als "sicher Neuroleptika-bedingt" angesehen. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um leichte Dyskinesien; ausgeprägte Störungen "im Sinne der tardiven Dystonie" wurden bei 4 Patienten beobachtet.

Im Unterschied zu den anderen Untersuchungen wurde bei den 8 Patienten in der offenen Studie von MURPHY et al. (99) eine differentialdiagnostische Abgrenzung der Spätdyskinesien gegenüber Bewegungsstörungen anderer Genese durchgeführt.

In den meisten der bisher vorliegenden Studien sind demnach offenbar gemischte Bewegungsstörungen untersucht worden; bei einigen Studien finden sich keine Hinweise, nach welchen diagnostischen Kriterien bei den Patienten eine Spätdyskinesie festgestellt worden war.

Eine eindeutige Beurteilung der Wirkung von Tiaprid auf die Spätdyskinesien ist nach diesen Untersuchungen nicht möglich, da die Diagnostik der Bewegungsstörungen unzulänglich war, es sich um offene Studien handelte oder die Behandlungszeit zu kurz war.

5.2 METHODIK

5.2.1 Studiendesign (s.Abb.2, S. 33)

Die Aufteilung der gesamten Studiendauer von 18 Wochen in 3 Phasen sollte Aussagen über die Wirkung von Tiaprid auf die Spätdyskinesie unter folgenden Aspekten ermöglichen:

Nach einer 14-tägigen Placebophase für beide Gruppen erhielt die Gruppe A über 12 Wochen Tiaprid. Wir wählten eine derartig lange Untersuchungsphase, um nicht nur die Intensität der Wirkung von Tiaprid auf die Spätdyskinesie, sondern auch einen eventuell anhaltenden therapeutischen Effekt beurteilen zu können. Die

abschließende 4-wöchige Untersuchungsphase diente zur Beurteilung des Absetzeffektes (Gruppe A) bzw. des Ansatzeffektes (Gruppe B).

Mit diesem Design ergab sich die Möglichkeit eines Gruppenvergleiches und eines intraindividuellen Vergleiches.

In der bisherigen Therapie der Spätdyskinesie hat sich immer wieder gezeigt, daß Substanzen, die nach offenen Studien als therapeutisch hochwirksam angesehen wurden, in Doppelblind-Studien diese Wirkung nicht mehr erkennen ließen. Aus diesem Grund erschien es uns wesentlich, die Wirkung von Tiaprid auf die Spätdyskinesie unter den Bedingungen eines Doppelblindversuches zu prüfen.

Allerdings war der Untersucherin das Studiendesign und damit die Zeitpunkte, an denen bei den einzelnen Patienten die Medikation verändert wurde, bekannt. Somit kann ein Einfluß der Erwartungshaltung der Untersucherin nicht ganz ausgeschlossen werden.

Kurz vor Beginn unserer Studie war an einer Stichprobe aus der gleichen Gesamtgruppe von Patienten mit Spätdyskinesien im Bezirkskrankenhaus Haar eine Untersuchung durchgeführt worden, in welcher die Wirkung des Absetzens von Anticholinergica auf die Spätdyskinesie geprüft wurde (116). In dieser Untersuchung waren die Versuchsleiter nicht über das Design der Studie aufgeklärt; es ergaben sich konsistentere Befunde als in unserer Studie. In weiteren Untersuchungen ist daher ein solches Vorgehen vorzuziehen.

In unserer Untersuchung wurden die Ratings nur von einer Untersucherin durchgeführt. In Anbetracht der zahlreichen unspezifischen Faktoren, die den Ausprägungsgrad der Spätdyskinesie beeinflussen können (Vigilanz, Affektlage des Patienten etc.) erscheint uns ein von mehreren unabhängigen Untersuchern durchgeführtes Rating aussagekräftiger. Eine technische Hilfe wäre dabei der Einsatz von Videoaufnahmen; aus praktischen Gründen war ein solches Vorgehen in unserer Studie nicht möglich.

Wir versuchten, situative Einflüsse möglichst weitgehend auszuschalten: die einzelnen Untersuchungen fanden soweit als möglich jeweils zur gleichen Tageszeit und im gleichen Raum statt, sie wurden stets von der selben Untersucherin durchgeführt.

Bereits bei Beginn der Studie war den Patienten der Untersuchungsablauf aus mehreren Voruntersuchungen bekannt. Dennoch ist nicht auszuschließen, daß der Beginn einer langdauernden Studie für diese seit vielen Jahren hospitalisierten und z.T. in geschlossenen Häusern untergebrachten Patienten die Bedeutung emotionaler Zuwendung hatte.

5.2.2 Skalen (s. Anhang, S. 148 ff.)

Die Bewertung der Dyskinesien erfolgte mit zwei Skalen: der SKAUB-Skala und einer eigenen Skala (SD-Skala). Bei der SKAUB-Skala handelt es sich um die deutsche Übersetzung (123) der AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale, 72), die international für die Beurteilung von Bewegungsstörungen gebräuchlich ist. Es handelt sich bei der SKAUB-Skala um eine globale Rating-Skala, die eine Dokumentation des klinischen Gesamteindruk-kes gestattet.

Die eigene Skala (SD-Skala) gibt eine für die einzel-Bewegungsstörungen getrennte Beurteilung wieder: so stehen für die Bewertung der Zungendyskinesien zwei, für die Unterkiefer-Dyskinesien drei Items zur Verfügung. Die differenzierte Bewertung von Frequenz, Amplitude und Häufigkeit ermöglicht eine operationalisierte Beurteilung. Auch wenn eine getrennte Auswertung von Frequenz, Amplitude und Häufigkeit nicht sinnvoll erschien und wir nur die Summenscores berücksichtigten, so kann doch bei diesem Beurteilungsverfahren eine Erhöhung der Meßgenauigkeit der SD-Skala angenommen werden.

Der Vergleich der für das BLM-Syndrom auf den beiden Skalen erhobenen Werte ergab eine Interkorrelation von $r = .71$ (PEARSON-Korrelationskoeffizient).

Damit kann die auch in einer anderen Studie (116) bereits erprobte Brauchbarkeit dieser Skalen für eine Verlaufsbeurteilung bestätigt werden.

Die von uns für eine Bewertung der Parkinsonoids verwendeten Skalen (Parkinsonoid-Skala von SIMPSON & ANGUS (126) und eine eigene Skala) unterschieden sich vor allem durch die genauere topographische Aufteilung der Symptome in der eigenen Skala, vor allem von Tremor und Rigor. Auch bei diesen Skalen wurden jeweils nur Summenscores berücksichtigt.

Ein Vergleich der auf den beiden Skalen erhobenen Werte ergab eine sehr hohe Interkorrelation ($r = .93$).

Trotz des höheren Aufwandes bei den einzelnen Untersuchungen erscheint uns die gleichzeitige Verwendung mehrerer Skalen sinnvoll, vor allem wenn die Ratings

nur von einem Untersucher durchgeführt werden. Bei den von uns durchgeführten Untersuchungen wurden jeweils zunächst die Beurteilung der Spätdyskinesie mit der SD-Skala, dann eine Bewertung des Parkinsonoids und abschließend eine nochmalige Beurteilung der Bewegungsstörungen mit der SKAUB-Skala vorgenommen. Damit ergab sich eine Kontrollmöglichkeit, die uns trotz weitgehender Operationalisierung der einzelnen Bewertungen nach der SD-Skala für ein subjektives Bewertungsverfahren notwendig erschien.

Die technisch aufwendigeren neuen Beurteilungsmethoden, wie sie z.B. von BURUMA et al. (15,16, vgl. auch 111) eingesetzt wurden, haben eventuell eine hohe Sensibilität und ohne Zweifel eine gute Reliabilität. Unklar bleibt allerdings auch in den Studien von BURUMA und seiner Arbeitsgruppe (15,16,115) die Frage der Validität, wieweit also spontane bzw. willkürliche Bewegungen und nicht dem Symptomenkomplex der Spätdyskinesie zugehörige Bewegungsstörungen mitgezählt wurden.

5.3 ERGEBNISSE

5.3.1 Die Wirkung von Tiaprid auf die Spätdyskinesie

5.3.1.1 Vergleich der Gruppen (Randomisierung)

Die folgende Tabelle gibt für die wichtigsten Parameter die Ausgangswerte der beiden Gruppen wieder.

	Gruppe A (n=10)	Gruppe B (n=11)
Geschlecht: männlich n =	1	3
weiblich n =	9	8
Alter (Jahr)	66.3	65.5
Neuroleptika (Jahre)	17.6	16.8
Schweregrad der Dyskinesien (SKAUB-Skala	2.60 ± 0.69	2.55 ± 0.52
Subjektive Beeinträchtig.	1.90 ± 1.20	1.00 ± 1.00
BLM - Syndrom $\bar{x}$ =	36.89 ± 20.41	35.15 ± 5.35
n =	9	11
Oro-faziale Dyskinesien (SKAUB-Skala)	4.70 ± 3.13	5.00 ± 1.25
Finger-Dyskinesien $\bar{x}$ =	7.96 ± 5.08	18.50 ± 6.76
n =	9	7
Dyskinesien der Zehen $\bar{x}$ =	10.00 ± 1.37	10.17 ± 6.25
n =	5	6
Parkinsonoid $\bar{x}$ = (Eigene Skala)	2.50 ± 1.84	2.14 ± 2.42

Tabelle 15: Vergleich der Ausgangswerte von Gruppe A und Gruppe B

Ein Unterschied bestand nur in dem unterschiedlichen subjektiven Beeinträchtigungsgefühl der Patienten: 7 von 10 Patienten der Gruppe A empfanden ihre Bewegungsstörungen als "etwas" oder "mäßig quälend" gegenüber 3 von 11 in der Gruppe B. Es ist unklar, ob bzw. wie weit dieser Unterschied im Verlauf der Studie eine Bedeutung hatte.

Ansonsten kann eine gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die beiden Gruppen angenommen werden.

5.3.1.2 Die Wirkung von Tiaprid auf das BLM-(bucco-linguo-masticatorische) Syndrom

Die im BLM-(bucco-linguo-masticatorischen) Syndrom zusammenfassend beurteilten Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches stellen das "Leitsymptom" der Spätdyskinesie dar. Diese Bewegungsstörungen gingen unter Tiaprid deutlich zurück (s. Abb. 3 und 4,S. 48 f., Tab. 17 und 18, S. 116 f.).

Der therapeutische Effekt von Tiaprid auf die Dyskinesien des oro-fazialen Bereiches war bereits ab der 3. Untersuchungswoche (≙ nach der ersten Woche unter Tiaprid und bei einer Dosierung von 150 mg/Tag) zu sehen und hielt bis zur 10. Untersuchungswoche an (≙ bis zur 8. Woche unter Tiaprid, Dosierung: 600 mg/Tag). In den darauffolgenden Wochen verschlechterte sich die Symptomatik bei nahezu allen Patienten wieder, z.T. die Ausgangswerte bei Beginn der Studie weit überschreitend (s. Abb. 5a). Nach dem Absetzen des Verum zeigte die Gruppe A in der abschließenden Phase III keine wesentliche Änderung der Symptomatik mehr.

In Gruppe B, die in der vierwöchigen Phase III Tiaprid erhielt, ergab sich unter Verum im Mittel nur eine leichte Verminderung der Bewegungsstörungen. Die Einzelverläufe zeigten bei 3 Patienten eine bis zum völligen Verschwinden der Bewegungsstörungen führende Verbesserung der Symptomatik.

Wegen des andersartigen Dosierungsschemas und der kürzeren Dauer der Verum-Applikation ist dieses Resultat nicht unmittelbar mit dem der Gruppe A vergleichbar.

Die genannten Befunde sprechen dafür, daß Tiaprid in der von uns verabreichten Dosis einen vorübergehenden Effekt auf den Ausprägungsgrad der Spätdyskinesien hat.

Dieser therapeutische Effekt war bei denjenigen Patienten der Gruppe A, deren Bewegungsstörungen unter Tiaprid deutlich zurückgingen, bereits in den ersten 3 Wochen der Phase II zu sehen, also schon bevor die endgültige Dosis von 600 mg/Tag verabreicht wurde. Unter Umständen könnte also bei diesen Patienten ein ausreichender therapeutischer Effekt mit einer kleineren Dosis von Tiaprid erzielt werden.

5.3.1.3 Veränderungen des BLM-(bucco-linguo-masticatorischen) Syndroms unter Placebo

Die in Phase II über 12 Wochen Placebo erhaltende Gruppe B zeigt einen der Verum-Gruppe weitgehend ähnlichen Verlauf (vgl. Abb. 3,4 und 5b S. 48 ff., Tabellen 17 und 18 , S. 116 f.).

Für diesen zunächst überraschenden Befund sind als mögliche Erklärung die folgenden Beobachtungen zu nennen:

1. Es ist bekannt, daß Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen starken Spontanschwankungen unterliegen können: RICHARDSON et al. (112) haben bei 6 Patienten über 11 Wochen den Spontanverlauf der Bewegungsstörungen verfolgt. Sie stellten Schwankungen sowohl zwischen den als auch innerhalb der einzelnen Untersuchungen fest, wobei allerdings die Variabilität innerhalb der einzelnen Untersuchungen mit zunehmender Dauer der Untersuchung deutlich abnahm.

2. Aus dieser Eigenschaft der Spätdyskinesien folgt auch, daß das Selektionskriterium für die Aufnahme in unsere Studie, nämlich die "konstante und deutliche Ausprägung der Spätdyskinesie" trotz mehrerer Voruntersuchungen eventuell nicht hinreichend erfüllt werden konnte: es besteht die Möglichkeit, daß die Patienten innerhalb der Schwankungen der dyskinetischen Symptomatik jeweils auf dem höchsten Punkt von deren Ausprägung für die Studie ausgewählt wurden, so daß eine Besserung in jedem Fall zu erwarten gewesen wäre.

3. Weiterhin ist die Möglichkeit eines "Versuchsleitereffektes" nicht auszuschließen, also die Beeinflussung der einzelnen Ratings durch die Erwartungshaltung der Untersucherin.

4. Entsprechend ist auch eine Erwartungshaltung auf Seiten der Patienten zu berücksichtigen, die unter Placebo (wie auch unter Tiaprid) einen deutlichen Rückgang der Bewegungsstörungen als Wirkung des "Medikamentes" bewirkt haben könnte.

Über die Wirkung von Placebo auf Spätdyskinesien bei chronisch hospitalisierten Patienten liegen bisher keine systematischen Untersuchungen vor.Hingewiesen wurde bereits auf die zahlreichen offenen Studien mit verschiedenen Medikamenten, in denen eine Besserung der Dyskinesien festgestellt worden war. Bei den meisten der untersuchten Substanzen wurde im doppelt-blind durchgeführten Vergleich mit Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied mehr festgestellt. Ein entsprechendes Phänomen ist auch in anderen Bereichen der psychiatrischen Therapieforschung bekannt (vgl. 87).

Die Wirkung von Placebo wurde vor allem in den letzten 10 Jahren einer intensiven Erforschung unterzogen (vgl. den Übersichtsartikel von PIECHOWIAK, 106), ohne daß sich bisher ein eindeutiges Resultat ergeben hätte, welche Patienten und welche Krankheitsbilder besser auf Placebo ansprechen als andere (125). Die Schwierigkeit dieser deutlichen Wirkung des Placebo besteht bei Medikamentenstudien darin, daß sich hier das Verum nicht nur als wirksam, sondern vor allem auch als wirksamer als das Placebo zu erweisen hat. Das ist bei Besserungsraten unter Placebo, die wie in unserer Studie bis nahezu 60 % gehen, nur schwer zu erreichen.

5. Zuletzt ist in diesem Zusammenhang noch auf die leichte Beeinflußbarkeit der Bewegungsstörungen durch affektive Faktoren hinzuweisen. Nach unseren eigenen Beobachtungen hatten die regelmäßigen und über einen längeren Zeitraum stattfindenden Untersuchungen die Bedeutung emotionaler Zuwendung und damit eventuell selbst einen Placebo-Effekt.

Weiterhin wurde bei Patienten mit Spätdyskinesien beobachtet, daß in einer neuen, ungewohnten Situation sich die Bewegungsstörungen verstärken können. Auch das könnte in der Weise die Patientenauswahl und den Verlauf der Bewegungsstörungen beeinflußt haben, daß die Voruntersuchungen und die Aufnahme in eine länger dauernde Studie für die Patienten zunächst noch eine belastende Situation darstellten und im Verlauf der Studie dann eine Gewöhnung an Untersucherin und Untersuchung stattfand. Auf die Bedeutung des Gewöhnungseffekts ist in der Placebo-Forschung hingewiesen worden (125).

5.3.1.4 Gruppenvergleich

Ein Vergleich der Wirkungen von Tiaprid und Placebo auf den Ausprägungsgrad des BLM-Syndroms ergab einen klinischen Vorteil der Tiaprid-Gruppe bis zur 10. Untersuchungswoche, für den lediglich in der 8. Untersuchungswoche eine statistische Signifikanz auf dem 1 %-Niveau errechnet werden konnte. In allen weiteren Untersuchungswochen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellbar.

Auch dieses Ergebnis spricht dafür, daß mit Tiaprid in der von uns verabreichten Dosis von 600 mg/Tag nur ein vorübergehender Effekt auf die Spätdyskinesie erzielt werden kann.

5.3.1.5 Einzelsymptome der Spätdyskinesie

Bei dem im BLM-Syndrom zusammenfassend beurteilten Bewegungsstörungen des oro-fazialen Bereiches wurde die im Vergleich zum Placebo deutlichste Wirkung von Tiaprid bei den Zungendyskinesien erzielt (vgl. Abb. 7 und 8 S. 57f.), Tabellen 21 und 22, S.120 f.): unter Tiaprid gingen die Bewegungsstörungen der Zunge bis auf 16.07 $\pm$ 32.85 % der Ausgangswerte in der 8. Untersuchungswoche zurück. Im Vergleich zum Placebo konnte für diesen Untersuchungszeitpunkt eine statistische Signifikanz auf dem 5 % - Niveau errechnet werden. Nach der 10. Untersuchungswoche verstärkten sich die Zungendyskinesien wieder deutlich und erreichten nach dem Absetzen von Tiaprid im Verlauf der Phase III wieder eine Ausprägung wie am Beginn der Studie.

Die weiteren im BLM-Syndrom zusammengefaßten Bewegungsstörungen zeigten deutlich geringere Verbesserungen unter Tiaprid.

Bei den Dyskinesien der Finger (s. Tab. 26 und 27, S.125f.) wurde ein deutlicher Rückgang der Symptomatik unter Tiaprid bis zum völligen Verschwinden der Bewegungsstörungen bei allen Patienten der Gruppe A (n = 5) in der 12. - 15. Untersuchungswoche beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Placebo wurde nur in der 6. Untersuchungswoche errechnet.

Damit scheint es, daß die Wirkung von Tiaprid auf die Dyskinesien der Finger im Vergleich zur Veränderung der Bewegungsstörung des oro-fazialen Bereiches länger anhält. Die geringe Fallzahl läßt hier allerdings noch keine abschließende Aussage zu.

Die etwas häufiger beobachteten Dyskinesien der unteren Extremität zeigten keinen statistisch signifikanten therapeutischen Effekt von Tiaprid: bei keiner der Bewegungsstörungen der unteren Extremität und des Rumpfes konnte ein Unterschied zur Placebo-Gruppe festgestellt werden (s. Tab. 28 und 29, S.127 f.).

In den bisher durchgeführten Studien mit Tiaprid bei Spätdyskinesien ist keine nach Einzelsymptomen differenzierte Verlaufsbeobachtung vorgenommen worden, so daß eine Erklärung der genannten Befunde weiteren Untersuchungen überlassen werden muß. So ist es bisher noch nicht eindeutig geklärt, ob dem Symptomkomplex der Spätdyskinesie ein einziger pathophysiologischer Mechanismus zugrunde liegt, oder ob es sich etwa bei den oro-fazialen und den Extremitätendyskine-

sien um Subsymptome der Spätdyskinesie handelt (83), die möglicherweise auch eine unterschiedliche Behandlung erforderlich machen.

5.3.1.6 Vergleich mit der Literatur

Eine Schwierigkeit bei dem Vergleich unseres Untersuchungsergebnisses mit denen anderer Studien besteht (neben den dargestellten nosologischen Fragen) in der unterschiedlichen Erfolgsbeurteilung: RUST (119) wie auch die meisten der französischen Autoren bewerteten die Veränderungen in 4 globalen Kategorien ("fehlend", "mäßig", "gut", "sehr gut"), BRION & GUERIN (13) unterscheiden gar nur einen spektakulären von einem mäßigen Erfolg. Eine genauere Bewertung der Bewegungsstörungen haben BURUMA et al. (15) vorgenommen mittels der von ihnen eingeführten Doppler-Radarmessung (16) bei gleichzeitiger Videodokumentation.

Von den Videoaufnahmen wurden von mehreren Untersuchern die Zahl der abnormen Bewegungen registriert.Wie weit mit der Doppler-Radar-Messung isoliert und spezifisch die für die Spätdyskinesie charakteristischen Bewegungsstörungen erfaßt wurden, ist nicht berichtet.

MURPHY et al. (99) beurteilten die Dyskinesien nach einer Skala von KIDGER et al. (83), in welcher 8 topographische Regionen in 4 Stufen bewertet werden.

Sieht man von diesem methodischen Problem ab, so ergibt ein Vergleich das folgende Resultat:

a) Offene Studien: BRION & GUERIN (13), die Tiaprid gegen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatik und bei verschiedenen Bewegungsstörun-

gen verabreichten, berichten von einem global positiven Resultat bei 72,9 % ihrer Patienten; speziell bei den bucco-fazialen Dyskinesien, bei welchen sie "resultats rapides et spectaculaires" erzielten. Unter den 11 Patienten dieser Gruppe waren bei 7 Patienten Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen festgestellt worden.

Ein ähnliches Ergebnis berichten DIVISIA & GIRARD-MADOUX (45), in deren Untersuchung bei 7 Patienten mit bucco-fazialen Dyskinesien 4 "exzellente" und 3 "gute" Resultate beobachtet wurden; die 2 als "syndrom d'impregnation neuroleptique" ausgewiesenen Bewegungsstörungen erzielten dabei gute Ergebnisse.

Damit durchaus vergleichbar ist das Ergebnis von RUST (119), der ein sehr gutes Behandlungsergebnis bei 4, ein gutes bei 26 der insgesamt 37 Patienten beobachtet hatte. 6 Patienten zeigten eine mäßige, 1 Patient keine Veränderung der Symptomatik. Die relative Häufigkeit eines guten bis sehr guten Behandlungserfolges lag demnach in dieser Studie bei 81 %. Die Dosierung lag bei 25 Patienten bei 300 mg/Tag, bei 12 Patienten bei 600 mg/Tag. Bei der Interpretation der von RUST mitgeteilten Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei 5 seiner Patienten die Neuroleptika abgesetzt, bei weiteren 5 Patienten die neuroleptische Dosis "verändert bzw. gesteigert" werden mußte, bei 4 von diesen Patienten unter gleichzeitiger Veränderung der anticholinergen Medikation. Über die uneinheitliche Dosierung hinaus sind damit weitere Faktoren benannt, die die Aussagekraft dieser Studie erheblich einschränken.

MURPHY et al. (99) untersuchten die Wirkung von Tiaprid auf Spätdyskinesien an 8 chronisch schizophrenen Patienten mit einem mittleren Alter von 63.0 Jahren. Die Patienten waren im Mittel 22.4 Jahre neuroleptisch behandelt worden. Die Bewertung der Dyskinesien erfolgte mit der bereits dargestellten Skala von KIDGER et al. (83), die Bewertung des Parkinsonoids mit der Skala von SIMPSON & ANGUS. Die Patienten wurden über insgesamt 6 Wochen mit Tiaprid behandelt, die Dosierung lag zunächst bei 75 mg/Tag und wurde der jeweiligen Symptomatik entsprechend bis auf 600 mg/Tag gesteigert.

MURPHY et al. sahen bei nahezu allen Patienten eine kurzfristige Besserung der Symptomatik, der eine deutlich, z.T. über die Ausgangswerte bei Beginn der Studie hinausführende Verstärkung der Bewegungsstörungen folgte.

Die Patienten dieser Studie sind in Bezug auf Alter und Dauer der neuroleptischen Therapie mit den Patienten unserer Untersuchung gut vergleichbar. Das Ergebnis der Studie von MURPHY et al. spricht in Übereinstimmung mit den Befunden der vorliegenden Studie für eine nur kurzfristige Wirksamkeit von Tiaprid, die bei einigen Patienten schon bei geringen Dosierungen (150 mg/Tag) zu sehen war.

In den übrigen Studien, in denen nur in Einzelfällen Patienten mit Spätdyskinesien mit Tiaprid behandelt worden waren, wurde kein Behandlungsresultat mitgeteilt.

Die offenen Studien haben als gemeinsames Resultat eine gute, in der Untersuchung von MURPHY et al. nicht anhaltende Wirkung von Tiaprid auf Spätdyski-

nesien gezeigt. Die Aussagekraft dieser Untersuchungen ist durch offene Studiendurchführung und wegen der dargestellten methodischen Probleme eingeschränkt.

b) Doppelblinde Studien: In der mehrfach genannten Untersuchung von BURUMA et al. (15) an 12 Patienten mit Spätdyskinesien (mittleres Alter: 59 Jahre) wurde nach einer 14-tägigen Applikation von 300 mg/Tag Tiaprid ein signifikanter Vorteil des Verum festgestellt; für die Bewertung der Bewegungsstörungen über die Zahl der auf Videofilm dokumentierten Dyskinesien lag die Signifikanz auf dem 5% - Niveau, bei der Doppler-Radar-Messung auf dem 1% - Niveau.

In dieser Studie konnte damit wie in unserer Untersuchung ein therapeutischer Effekt von Tiaprid festgestellt werden. Ein Vergleich der von BURUMA et al. mitgeteilten Einzelverläufe mit den Einzelverläufen unserer Patienten z.B. bei dem BLM-Syndrom ergibt folgendes Resultat: bei den 7 Patienten von BURUMA et al., die zunächst Tiaprid erhielten, sistierten nach 14 Tagen die Bewegungsstörungen bei 2 Patienten, 3 Patienten zeigten eine leichte Verminderung und 2 eine leichte Verstärkung der Dyskinesien. In der Doppler-Radar-Messung wurde eine Verstärkung unter Verum bei 4 Patienten berechnet.

Der Verlauf von Dyskinesien unter Tiaprid war bei den einzelnen Patienten dieser Studie somit recht uneinheitlich. Das unterschiedliche Studiendesign und die verschiedene Dosierung schränken die Vergleichbarkeit mit unserer Studie ein.

Aus der Studie von BURUMA et al. kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob es sich bei dem beobachteten therapeutischen Effekt um einen anhaltenden Erfolg handelte, da hierfür die Untersuchungsdauer von 2 Wochen nicht ausreicht.

5.3.2 Parkinsonoid

Die Häufigkeit und der mittlere Schweregrad des Parkinsonoids bei den in unserer Studie untersuchten Patienten entsprach bei Beginn der Studie der Häufigkeit, die in der epidemiologischen Studie im Bezirkskrankenhaus Haar (69) bei neuroleptisch behandelten Patienten mit Spätdyskinesien ermittelt worden war:

SIMPSON-Gesamtscore	Tiaprid-Studie (n = 21)	Epidem.Studie (n = 102)
1	8 (38.1 %)	32 (31.4 %)
1-3	10 (47.6 %)	49 (48.0 %)
$\geq$ 4	3 (14.3 %)	21 (20.6 %)

Tabelle 16: Häufigkeit und Schweregrad des Parkinsonoids (Bewertung nach SIMPSON & ANGUS) bei den Patienten der epidemiologischen Studie und unserer Untersuchung

Der höchste Beginn der Studie gemessene Wert betrug 4.5 (SIMPSON-Skala), der höchste in der ganzen Studie gemessene Einzelwert war 14.0 (Patient Nr. 16, 6. - 8. Untersuchungswoche unter Verum).

Bei der Bewertung des Parkinsonoids ist zu berücksichtigen, daß 13 der 21 Patienten mit Anticholinergica behandelt wurden.

In der in Phase II Tiaprid erhaltenden Gruppe A stieg die mittlere Ausprägung des Parkinsonoids leicht, statistisch nicht signifikant an (vgl. Abb. 10 und 11; Tabellen 30 und 31). Die Mittelwertskurven zeigen den höchsten Parkinsonoid-Wert für die 8. Untersuchungswoche, in welcher vor allem bei dem BLM-(buccolinguo-masticatorisches)Syndrom) die deutlichste Besserung der dyskinetischen Symptomatik zu beobachten gewesen war. Ein Vergleich der Einzelverläufe zeigt, daß bei den Patienten mit unter Tiaprid ansteigenden Parkinsonoid-Werten dieser Anstieg dem Verlauf des BLM-Syndroms deutlich entgegengesetzt war.

Bei dieser Beobachtung ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei der Mehrzahl der Patienten die Entwicklung eines deutlichen Parkinsonoids durch die anticholinerge Dauermedikation verhindert wurde.

Nach dem Absetzen von Tiaprid ging in Gruppe A die mittlere Ausprägung des Parkinsonoids bei allen Patienten deutlich zurück. In Gruppe B wurde über den Verlauf der 12-wöchigen Untersuchungsphase II unter Placebo eine leichte, statistisch nicht signifikante Verminderung des Parkinsonoids beobachtet.

Der Vergleich von Verum und Placebo ergab zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied. Die Mittelwertskurven (Abb.10 und 11) zeigen allerdings für die Gruppe B in Phase II deutlich niedrigere Werte an.

Ein Vergleich mit den bisherigen Studien bestätigt unsere Beobachtung: mehrere Autoren sahen unter Tiaprid eine Verstärkung bzw. Provokation eines Parkinsonoids (28, 49, 96, 99, 105). MURPHY et al. (99) beobachteten bei 6 ihrer 8 Patienten unter Tiaprid eine

z.T. deutliche, jedoch statistisch nicht signifikante Verstärkung des Parkinsonoids, in der Bewertung auf der Skala von SIMPSON & ANGUS von 8 im Mittel (vor Beginn der Untersuchung) auf 10 (unter Tiaprid). Im Unterschied zu unserer Studie waren bei diesen Patienten die Symptome der Spätdyskinesie und des Parkinsonoids gleichzeitig deutlich ausgeprägt.

5.3.3 Prolaktin - Serumspiegel

Unter Tiaprid stieg der Serum-Prolaktinspiegel (s. Abb. 12, S. 75) deutlich an. Trotz der sehr unterschiedlichen Ausgangswerte war eine deutliche Korrelation zwischen der Tiaprid-Konzentration im Serum und dem Prolaktinanstieg zu erreichnen ($r = .48$).

An 20 gesunden Versuchspersonen beobachteten CLAUS & ASCHOFF (26) unter Tiaprid ebenfalls einen starken Anstieg des Prolaktinspiegels, ohne diesen Anstieg allerdings mit den jeweiligen Tiapridkonzentrationen zu korrelieren.

Endokrinologische Veränderungen (Amenorrhoe, Galaktorrhoe etc.) wurden in unserer Studie schon wegen des hohen Alters der Patienten nicht beobachtet, wurden von anderen Autoren aber als unerwünschte Wirkung unter einer Behandlung mit Tiaprid berichtet (139).

Es ist bekannt, daß der Prolaktinspiegel im Serum bei akuter Neuroleptika-Applikation ansteigt (vgl. 100). Diesem Anstieg liegt die durch Neuroleptika bewirkte Blockade dopaminerger Rezeptoren im tubero-infundibulären System zugrunde. Bei chronisch mit Neuroleptika behandelten Patienten kann der Prolaktinspiegel offen-

bar wieder auf Normalwerte zurückgehen: im Rahmen einer Untersuchung von 58 chronisch schizophrenen Patienten fanden NABER et al. (100) über die Norm erhöhte Prolaktinspiegel nur bei 17 % der weiblichen Patienten, alle übrigen Patienten zeigten normale Werte.

Dem gegenüber lagen die Ausgangswerte in unserer Studie insgesamt etwas höher: die Hälfte (n = 2) der Männer und 44 % der Frauen hatten unter Placebo oberhalb des Normbereiches liegende Werte. Der Anstieg des Prolaktinspiegels unter Tiaprid weist darauf hin, daß Tiaprid eine blockierende Wirkung auch an den dopaminergen Rezeptoren des tubero-infundibulären Systems hat.

5.3.4 Tiaprid-Serumspiegel

Die gemessenen Tiaprid-Spiegel (s. Tab. 10, S.74) sprechen dafür, daß in Bezug auf die Einnahme des Medikaments eine gute Compliance bestand. Bei 2 Patientinnen konnte kein Tiaprid im Serum bestimmt werden; bei einer dieser Patientinnen verhinderten technische Gründe die Bestimmung von Tiaprid und auch von Prolaktin. Bei der anderen Patientin konnte Tiaprid nicht sicher nachgewiesen werden; ob hierfür ein Mangel an Compliance oder andere Faktoren verantwortlich sind, vermögen wir nicht eindeutig festzustellen. Die gleichzeitige Prolaktin-Bestimmung ergab bei dieser Patientin nur einen geringfügigen Anstieg.

Die Tiaprid-Serumspiegel lagen bei den einzelnen Patienten unter einer Dosierung von 600 mg/Tag zwischen 100 ng/ml und 1591 ng/ml. Da wir nur eine einmalige

Tiaprid-Spiegelbestimmung vorgenommen haben, können wir keine Aussage zu dem möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe des Tiapridspiegels im Serum und der antidyskinetischen Wirkung machen. Dieser Zusammenhang wäre in einer weiteren Studie zu untersuchen, in welcher gemeinsam mit den einzelnen Ratings eine Bestimmung des Tiapridspiegels vorgenommen wird.

5.3.5 Unerwünschte Wirkungen

Trotz des hohen Alters der meisten Patienten wurde Tiaprid in einer Dosierung von 600 mg/Tag gut vertragen.

Die unerwünschten Wirkungen wurden von den Patienten toleriert und zwangen in keinem Fall zum Abbruch der Studie.

Auch unter Placebo gaben die Patienten eine Reihe von Beeinträchtigungen ihres körperlichen Befindens an; unter Tiaprid wurden häufiger als unter Placebo Müdigkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Mundtrockenheit und innere Unruhe angegeben (vgl. Kap. 4.3). Bei zwei Patientinnen wurde unter Tiaprid hypotone Blutdruckwerte gemessen.

Die von uns beobachteten unerwünschten Wirkungen entsprechen somit denen, die auch unter einer Behandlung mit Neuroleptika auftreten können. Dabei ist zu berücksichtigen, daß allen Patienten eine neuroleptische Dauermedikation verabreicht wurde, die ebenfalls als Ursache für die genannten unerwünschten Wirkungen in Frage kommen könnte. Unsere Beobachtungen sprechen dennoch dafür, daß möglicherweise unter Tiaprid häufi-

ger Beeinträchtigungen im Sinne von Müdigkeit, Schlafstörungen, Mundtrockenheit etc. auftreten können.

Die Bewertung der unter Tiaprid auftretenden unerwünschten Wirkungen hat zu berücksichtigen, daß chronisch hospitalisierte Patienten eine Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit im Sinne von Müdigkeit, Schlafstörungen etc. eher zu tolerieren bereit sind als z.B. ambulante Patienten, die noch im Arbeitsleben integriert sind.

Die von uns festgestellten unerwünschten Wirkungen stimmen mit den von anderen Autoren mitgeteilten Beobachtungen (vgl. Käp. 1.3.5) überein.

5.3.6 EEG-Befunde

Bereits in der ersten Untersuchungsphase ergaben sich bei 13 der 21 Patienten unter Placebo leicht bis mittelschwer abnorme EEG-Befunde (s. Tab. 12 a-c, S. 77 - 78). Bei der Beurteilung dieser Befunde ist zu berücksichtigen, daß diese an langfristig mit Neuroleptika behandelten Patienten erhoben worden waren. Die im weiteren Verlauf unserer Studie abgeleiteten EEG zeigten unter Tiaprid keine wesentliche Veränderung.

In den bisher vorliegenden Studien wurde nicht über EEG-Befunde berichtet.

5.3.7 Psychopathologie

Als psychiatrische Grunderkrankung bestand bei 2 der 21 Patienten eine Cyclothymie, bei 19 Patienten eine chronisch verlaufende schizophrene Psychose mit z.T. sehr ausgeprägtem Residualzustand.

Bei 9 Patienten (s. S. 79 f.) ergab sich keine wesentliche Änderung des psychopathologischen Befundes, bei 8 Patienten zeigten sich über den ganzen Studienverlauf Schwankungen im psychopathologischen Bild. In keinem Fall sahen wir eine deutliche Besserung unter Tiaprid, die wir angesichts der chronifizierten Symptomatik, den ausgeprägten Defektsyndromen und der neuroleptischen Behandlung, die während der Studie unverändert blieb, auch nicht erwarteten.

Bei 4 Patienten zeigte sich im Verlauf der 18-wöchigen Studiendauer eine Verschlechterung, die von uns als Exazerbation der schweren Grunderkrankung gesehen wurde.

Bei der Interpretation der psychopathologischen Veränderungen ist zu berücksichtigen, daß diese nicht systematisch untersucht worden waren, sondern nur den klinischen Gesamteindruck zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wiedergaben. Die Untersucherin hielt lediglich etwaige Auffälligkeiten in nicht-standardisierter Form fest.

Auch in der Studie von MURPHY et al. (99), die ebenfalls an neuroleptisch behandelten chronischen Patienten durchgeführt worden war, wurde kein Einfluß von Tiaprid auf den psychopathologischen Befund beobachtet.

Bei weiteren Prüfungen von Tiaprid wäre eine systematische psychopathologische Befunderhebung zu erwägen, insbesondere, wenn diese bei Patienten durchgeführt werden, bei denen nicht Residualzustände chronisch schizophrener Psychosen im Vordergrund stehen.

5.4 SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegende Doppelblindstudie zeigte eine therapeutische Wirkung von Tiaprid auf Neuroleptika-induzierte Spätdyskinesien. Dieser therapeutische Effekt erwies sich als nicht anhaltend.

Die in der Studie beobachtete deutliche Wirkung von Placebo bestätigt die Notwendigkeit, die klinische Prüfung der Wirksamkeit eines Medikamentes, speziell zur Behandlung der Spätdyskinesie in der Form einer doppelblinden Untersuchung durchzuführen. Der von uns beobachtete Kurzzeiteffekt zeigt ausserdem, daß es erforderlich ist, die Patienten über einen längeren Zeitraum mit Tiaprid zu behandeln. Zudem bietet eine längere Untersuchungszeit den Vorteil, daß die für die Spätdyskinesie typischen spontanen Verlaufsschwankungen das Studienresultat weniger beeinflussen.

Aus der vorliegenden Untersuchung ergeben sich für weitere Studien mit Tiaprid in der Behandlung der Spätdyskinesie einige methodische Anregungen:

- In Anbetracht der zahlreichen, die Ausprägung der Spätdyskinesie beeinflussenden unspezifischen Faktoren sollte ein möglichst objektives Beurteilungsverfahren gewählt werden. Eine günstige Methode stellt ein von mehreren Untersuchern anhand von Videoaufnahmen durchgeführten Rating dar.
- Weitere Studien sollten die Wirksamkeit höherer Dosierungen von Tiaprid bei den Spätdyskinesien prüfen.

Angesichts der Schwierigkeit einer therapeutischen Beeinflussung der Spätdyskinesie bei langfristig mit Neuroleptika behandelten Patienten bleibt die Prävention der Spätdyskinesie weiterhin vorrangig. In jeder neuroleptischen Langzeittherapie sollten daher erste Anzeichen einer beginnenden und eventuell noch reversiblen Spätdyskinesie ein Anlaß sein, in diesem Fall Nutzen und Risiko der neuroleptischen Behandlung abzuwägen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Für Tiaprid, chemisch dem Sulpirid strukturverwandt, wird aufgrund von Tierversuchen eine selektive Blockade bestimmter Dopamin-Rezeptoren (DA_2-Rezeptoren) angenommen. Tiaprid wird daher zur Behandlung von Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen im Sinne von Spätdyskinesien empfohlen.

Die Prüfung der Wirksamkeit von Tiaprid auf Spätdyskinesien erfolgte bisher überwiegend in offenen Studien, die meist nur an kleinen Fallzahlen und über einen kurzen Zeitraum durchgeführt wurden. Auch in der einzigen Doppelblindstudie, die bei Beginn unserer Untersuchung noch nicht veröffentlicht war, wurde Tiaprid nur über einen Zeitraum von 14 Tagen geprüft.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher die klinische Prüfung der Wirksamkeit von Tiaprid auf die Spätdyskinesie in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie, wobei die Anzahl der behandelten Patienten ausreichend groß und der Behandlungszeitraum hinreichend lang sein sollten.

Die Untersuchung wurde an 21 chronisch hospitalisierten Patienten des Bezirkskrankenhauses Haar bei Mün-

chen durchgeführt (Durchschnittsalter 65.9 Jahre; mittlere Dauer der Hospitalisation 19.6 Jahre; mittlere Dauer der neuroleptischen Behandlung 17.2 Jahre; klinische Diagnosen: chronische Schizophrenie, n = 19, und Cyclothymie, n = 2).

Die Untersuchungsdauer betrug 18 Wochen, wobei nach einer zweiwöchigen Placebophase eine zufällige Aufteilung der Patienten in 2 Gruppen erfolgte. Eine Gruppe (Gruppe A, n = 10) erhielt Tiaprid in einschleichender Dosierung bis zu 600 mg/Tag über 12 Wochen, anschliessend Placebo für 4 Wochen. Die andere Gruppe (Gruppe B, n = 11) wurde nach 12 Wochen Placebo für 4 Wochen mit Tiaprid (eine Woche 300 mg/Tag, anschließend 600 mg/Tag) behandelt.

Die Bewegungsstörungen wurden in 1-2 wöchigen Abständen beurteilt

- die Dyskinesien mit Hilfe der SKAUB-Skala und einer eigenen Skala, mit der die einzelnen Bewegungsstörungen jeweils in Frequenz, Amplitude und Häufigkeit erfaßt werden;
- das Parkinsonoid mit der SIMPSON & ANGUS - und einer eigenen Skala.

Blutentnahmen erfolgten jeweils unter Placebo- und unter Tiaprid-Gabe zur Bestimmung von Prolaktin- und Tiaprid-Konzentration im Serum. Zusätzlich wurde in jeder Untersuchungsphase ein EEG abgeleitet und bei jeder Untersuchung in nicht-standardisierter Form der psychopathologische Befund beurteilt.

Das BLM-(bucco-linguo-masticatorische)Syndrom besserte sich kurz nach dem Ansetzen von Tiaprid und verminderte sich von im Mittel 36.89 $\pm$ 20.41 bis auf

7.00 ± 13.99 in der 6. Behandlungswoche (8. Untersuchungswoche). Im gleichen Zeitraum ging die mittlere Ausprägung unter Placebo von 35.15 ± 5.35 auf 18.27 ± 7.85 zurück. Ein Vergleich der Gruppen ergab eine statistische Signifikanz auf dem 1 % - Niveau (U-Test). Zu den anderen Zeitpunkten fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der Spätdyskinesie zwischen den beiden Gruppen.

Ein ähnliches Resultat zeigte sich bei den Dyskinesien der Finger, bei den übrigen Bewegungsstörungen war keine eindeutige Wirksamkeit von Tiaprid zu beobachten.

Unter Tiaprid stiegen die Prolaktin-Konzentrationen im Serum deutlich an (von im Mittel 1195 auf 2081 µIU/ml) und fielen in Gruppe A nach dem Absetzen wieder auf den Ausgangswert ab. Dabei bestand eine positive Korrelation zwischen den Tiaprid-Serumkonzentrationen (im Mittel 794.53 ng/ml) und dem Anstieg der Prolaktin-Spiegel im Serum (r = .73).

An unerwünschten Wirkungen äußerten die Patienten unter Tiaprid häufiger Müdigkeit, Schlafstörungen und Mundtrockenheit als unter Placebo. Ausserdem wurde unter Tiaprid ein - statistisch nicht signifikanter - Anstieg des Parkinsonoids beobachtet.

Unter Tiaprid konnten keine deutlichen Veränderungen des psychopathologischen Befundes sowie der EEG-Befunde festgestellt werden.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, daß Tiaprid zu einer Steigerung der Konzentration von Prolaktin im Serum führt, in einer Dosierung von 600 mg/Tag gut vertragen wird und auf die Spätdyskinesie eine therapeutische Wirkung ausübt, die bereits in den ersten Behandlungswochen zu beobachten war. Dieser therapeutische Effekt erwies sich jedoch nicht als dauerhaft.

7. ANHANG

7.1 TABELLEN 17 - 31

t (Wochen)	Gruppe A (n = 9) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	36.89	20.41		35.15	5.35		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	28.57	18.84	$p \leq .001$	25.67	12.46	n.s.	n.s.
06	17.22	18.40	$p \leq .005$	21.82	9.30	$p \leq .001$	n.s.
08	7.00	13.99	$p \leq .005$	18.27	7.85	$p \leq .001$	$p \leq .01$
10	12.13	16.63	$p \leq .005$	16.55	8.34	$p \leq .001$	n.s.
14	16.25	12.82	$p \leq .01$	18.36	7.30	$p \leq .001$	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	17.44	13.93	$p \leq .05$	15.45	11.02	$p \leq .001$	n.s.
18	19.78	8.03	$p \leq .05$	17.50	10.38	$p \leq .001$	n.s.

Tabelle 17: B L M - S y n d r o m. Mittelwerte + Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U -Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 9) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	100.00			100.00			
	(Verum)			(Placebo)			
04	63.21	24.33	$p \leq .01$	78.63	44.57	n.s.	n.s.
06	43.86	34.35	$p \leq .001$	64.40	26.97	$p \leq .001$	n.s.
08	24.40	35.27	$p \leq .001$	54.54	21.73	$p \leq .001$	n.s.
10	37.81	34.76	$p \leq .005$	45.07	23.31	$p \leq .001$	n.s.
14	78.43	66.32	n.s.	54.42	28.51	$p \leq .001$	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	67.56	72.01	n.s.	46.00	31.56	$p \leq .001$	n.s.
18	75.65	56.59	n.s.	43.74	23.26	$p \leq .001$	n.s.

Tabelle 18 : B L M - S y n d r o m (P r o z e n t w e r t e). Mittelwerte + Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten (=100%) im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 8) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	14.31	8.47		14.91	6.11		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	13.86	9.65	n.s.	11.56	8.56	n.s.	n.s.
06	7.38	10.74	n.s.	9.18	6.18	$p \leq .05$	n.s.
08	5.44	9.21	$p \leq .05$	6.09	5.38	$p \leq .01$	n.s.
10	7.14	8.78	n.s.	6.18	6.34	$p \leq .01$	n.s.
14	8.00	8.35	n.s.	6.91	5.66	$p \leq .01$	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	8.88	9.36	n.s.	5.45	5.40	$p \leq .01$	n.s.
18	8.25	9.05	n.s.	3.82	5.61	$p \leq .001$	n.s.

Tabelle 19: Unterkiefer - Dyskinesien (Kauen / Mahlen / Öffnen und Schließen des Mundes). Mittelwerte + Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 8) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	100.00			100.00			
	(Verum)			(Placebo)			
04	81.25	40.05	n.s.	86.29	60.99	n.s.	n.s.
06	46.04	53.15	$p \leq .05$	64.96	40.37	$p \leq .05$	n.s.
08	27.78	44.31	$p \leq .05$	43.23	37.29	$p \leq .001$	n.s.
10	62.23	50.19	n.s.	41.54	39.52	$p \leq .001$	n.s.
14	108.12	136.90	n.s.	49.01	47.53	$p \leq .01$	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	68.72	91.51	n.s.	42.13	44.31	$p \leq .01$	n.s.
18	46.27	58.45	n.s.	26.91	44.17	$p \leq .001$	n.s.

Tabelle 20: Unterkiefer-Dyskinesien (Kauen / Mahlen / Öffnen und Schließen des Mundes) (Prozentwerte). Mittelwerte ± Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte mit den Ausgangswerten (=100%) im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 8) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	17.00	7.87		15.91	6.73		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	15.50	7.92	n.s.	11.67	9.54	n.s.	n.s.
06	9.25	7.27	$p \leq .001$	12.18	5.67	n.s.	n.s.
08	3.43	7.83	$p \leq .001$	10.00	5.78	$p \leq .005$	n.s.
10	4.71	8.46	$p \leq .005$	9.64	5.18	$p \leq .005$	n.s.
14	8.86	5.52	n.s.	9.73	4.38	$p \leq .005$	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	9.75	6.78	n.s.	9.27	8.74	$p \leq .05$	n.s.
18	10.13	7.18	n.s.	11.09	8.47	n.s.	n.s.

Tabelle 21: Zungen-Dyskinesien (Wälzen / Vorstrecken der Zunge). Mittelwerte + Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 8) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	100.00			100.00			
	(Verum)			(Placebo)			
04	78.91	52.48	n.s.	78.29	68.81	n.s.	n.s.
06	44.83	31.76	$p \leq .005$	72.57	53.50	n.s.	n.s.
08	16.07	32.85	$p \leq .001$	60.85	36.58	$p \leq .01$	$p \leq .05$
10	20.11	35.74	$p \leq .001$	59.29	36.03	$p \leq .005$	n.s.
14	71.31	91.44	n.s.	63.82	35.40	$p \leq .01$	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	106.61	162.59	n.s.	60.16	54.39	$p \leq .05$	n.s.
18	105.95	163.15	n.s.	74.65	66.37	n.s.	n.s.

Tabelle 22: Zungen-Dyskinesien (Wälzen / Vorstrecken der Zunge) (Prozentwerte). Mittelwerte ± Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit dem Ausgangswert (= 100%) im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 7) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 5) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	11.64	7.47		9.50	4.30		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	1.43	3.78	$p \leq .05$	4.40	4.34	n.s.	n.s.
06	3.67	4.46	n.s.	3.40	4.67	n.s.	n.s.
08	2.33	3.67	$p \leq .05$	4.80	4.38	$p \leq .05$	n.s.
10	2.33	3.67	$p \leq .05$	1.60	2.19	$p \leq .05$	n.s.
14	3.33	3.72	n.s.	3.80	5.31	n.s.	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	1.14	3.02	$p \leq .05$	1.60	3.58	$p \leq .05$	n.s.
18	4.43	8.20	n.s.	4.30	6.32	n.s.	n.s.

Tabelle 23: Periorale Hyperkinesen. Mittelwerte + Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 10) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
00		(Placebo)			(Placebo)		
02	4.70	3.13		5.00	1.25		n.s.
		(Verum)			(Placebo)		
04	5.00	3.37	n.s.	3.78	1.92	n.s.	n.s.
06	3.70	4.22	n.s.	3.82	1.89	n.s.	n.s.
08	1.44	2.45	$p \leq .005$	3.55	1.75	$p \leq .05$	$p \leq .05$
10	3.11	4.31	n.s.	2,73	1.74	$p \leq .005$	n.s.
14	4.11	3.44	n.s.	3.36	1.21	$p \leq .05$	n.s.
		(Placebo)			(Verum)		
16	3.80	2.97	n.s.	3.00	2.05	$p \leq .01$	n.s.
18	4.20	2.57	n.s.	3.45	2.66	n.s.	n.s.

Tabelle 24 : Oro-faziale Dyskinesien (SKAUB - Skala). Mittelwerte ± Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 10) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	100.00			100.00			
	(Verum)			(Placebo)			
04	75.24	39.19	n.s.	84.59	47.92	n.s.	n.s.
06	53.09	48.07	$p \leq .05$	79.63	41.13	n.s.	n.s.
08	29.80	39.41	$p \leq .01$	74.48	37.37	n.s.	$p \leq .05$
10	51.56	47.33	$p \leq .05$	57.09	40.45	$p \leq .05$	n.s.
14	98.16	70.33	n.s.	74.32	37.09	n.s.	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	82.25	65.45	n.s.	61.40	69.79	n.s.	n.s.
18	102.67	51.85	n.s.	66.33	49.02	$p \leq .05$	n.s.

Tabelle 25: Oro-faziale Dyskinesien (SKAUB - Skala) (Prozentwerte). Mittelwerte ± Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit dem Ausgangswert (= 100%) im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 5) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 3) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	7.96	5.08		18.50	6.76		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	1.80	2.05	n.s.	12.33	13.65	n.s.	n.s.
06	2.00	2.83	n.s.	13.67	5.13	n.s.	$p \leq .05$
08	1.20	2.68	$p \leq .05$	6.00	10.39	n.s.	n.s.
10	1.00	2.00	$p \leq .05$	11.33	6.11	$p \leq .001$	n.s.
14	0.00	0.00	$p \leq .05$	9.33	9.02	p _ .05	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	2.00	4.47	n.s.	8.00	6.93	n.s.	n.s.
18	3.60	4.98	n.s.	4.00	6.93	$p \leq .05$	n.s.

Tabelle 26: Dyskinesien der Finger. Mittelwerte ± Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 5) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 3) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	100.00			100.00			
	(Verum)			(Placebo)			
04	23.10	23.35	$p \leq .005$	53.83	52.97	n.s.	n.s.
06	21.84	29.92	$p \leq .005$	76.30	6.45	$p \leq .05$	$p \leq .05$
08	11.18	25.00	$p \leq .001$	23.53	37.21	$p \leq .05$	n.s.
10	10.66	23.84	$p \leq .001$	58.73	10.65	$p \leq .05$	n.s.
14	0.00	0.00	$p \leq .001$	42.06	37.19	n.s.	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	26.70	59.61	n.s.	55.57	50.95	n.s.	n.s.
18	34.70	49.55	$p \leq .05$	15.70	27.19	$p \leq .05$	n.s.

Tabelle 27: Dyskinesien der Finger (Prozentwerte). Mittelwerte ± Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit dem Ausgangswert (= 100%) im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 9) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 7) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	10.39	7.13		13.57	8.22		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	9.06	8.13	n.s.	6.80	7.43	n.s.	n.s.
06	5.56	6.98	$p \leq .05$	7.86	4.78	n.s.	n.s.
08	4.38	5.45	$p \leq .05$	7.86	5.43	n.s.	n.s.
10	4.88	5.69	$p \leq .05$	7.57	7.70	n.s.	n.s.
14	5.56	6.29	n.s.	7.21	7.89	$p \leq .05$	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	7.89	6.17	n.s.	8.29	9.36	n.s.	n.s.
18	7.39	7.48	n.s.	11.14	10.49	n.s.	n.s.

Tabelle 28: Dyskinesien der Fußgelenke. Mittelwerte $\pm$ Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 5) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 6) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	10.00	1.37		10.17	6.25		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	9.50	7.55	n.s.	4.00	5.66	n.s.	n.s.
06	7.00	6.86	n.s.	7.67	7.09	n.s.	n.s.
08	6.00	4.90	n.s.	6.33	5.43	n.s.	n.s.
10	6.50	5.00	n.s.	5.50	6.12	n.s.	n.s.
14	5.00	6.00	n.s.	6.67	7.45	n.s.	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	10.20	5.85	n.s.	8.50	9.38	n.s.	n.s.
18	10.80	6.57	n.s.	13.17	7.41	n.s.	n.s.

Tabelle 29: Zehen-Dyskinesien. Mittelwerte ± Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 10) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	2.05	1.72		1.77	1.51		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	2.15	2.13	n.s.	0.75	1.17	n.s.	n.s.
06	2.60	4.20	n.s.	0.84	1.24	n.s.	n.s.
08	2.70	4.30	n.s.	0.91	1.64	n.s.	n.s.
10	2.11	2.80	n.s.	0.94	1.63	n.s.	n.s.
14	2.40	3.03	n.s.	1.70	2.79	n.s.	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	2.00	2.67	n.s.	0.91	1.58	n.s.	n.s.
18	1.40	2.22	n.s.	1.09	1.81	n.s.	n.s.

Tabelle 30: P a r k i n s o n o i d (SIMPSON & ANGUS - Skala). Mittelwerte + Standartabweichung. Vergleich der Miitelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

t (Wochen)	Gruppe A (n = 10) $\bar{x}$	SD	t - Test	Gruppe B (n = 11) $\bar{x}$	SD	t - Test	U - Test
	(Placebo)			(Placebo)			
02	2.50	1.84		2.14	2.42		n.s.
	(Verum)			(Placebo)			
04	2.85	2.48	n.s.	1.44	2.35	n.s.	n.s.
06	2.90	4.20	n.s.	1.20	1.93	n.s.	n.s.
08	3.33	4.24	n.s.	1.09	1.76	n.s.	n.s.
10	2.89	4.34	n.s.	1.36	1.96	n.s.	n.s.
14	2.78	3.11	n.s.	1.18	1.89	n.s.	n.s.
	(Placebo)			(Verum)			
16	2.00	2.62	n.s.	2.09	1.92	n.s.	n.s.
18	1.40	1.84	n.s.	1.00	1.84	$p \leq .05$	n.s.

Tabelle 31: P a r k i n s o n o i d (Eigene Skala). Mittelwerte + Standartabweichung. Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte mit den Ausgangswerten im t - Test für abhängige Stichproben. Vergleich der Gruppen im U - Test.

7.2 ROHWERTE

In den folgenden Tabellen sind die Rohwerte wiedergegeben, die bei der statistischen Auswertung unserer Studie berücksichtigt worden sind.

Aus technischen Gründen sind alle Werte mit dem Faktor 10 multipliziert worden, so daß die letzte Ziffer jeder Zahl der ersten Stelle nach dem Komma entspricht (757 = 75.7). Ein Punkt (.) in der Tabelle weist auf missing data hin. Für den Fall, daß ein Patient zu dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt nicht untersucht werden konnte, wurde in einzelnen Fällen der Mittelwert aus der vorausgegangenen und der folgenden Untersuchung gebildet. Diese Werte sind in den folgenden Tabellen in Klammern gesetzt.

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	555	420	500	410	410	340	230	180
	6	660	450	390	.	360	.	390	350
	11	145	30	30	60	60	290	300	230
	12	495	390	80	30	0	200	220	200
	13	480	340	120	0	0	0	80	120
	14	130	0	40	60	60	60	80	100
	16	195	.	60	0	0	60	270	270
	17	.	.	.	.	.	.	.	.
	21	180	.	0	0	80	270	0	120
	23	480	370	330	0	.	80	0	210
Gruppe B:	1	346	390	360	160	280	220	120	180
	2	385	60	80	80	0	80	160	240
	3	450	200	260	340	230	80	180	120
	7	390	210	300	300	270	240	120	120
	8	270	340	60	180	120	180	80	0
	9	290	420	300	120	120	220	270	150
	19	345	.	240	210	100	80	0	230
	20	390	.	230	180	180	180	315	315
	22	380	320	240	100	120	240	140	140
	24	305	100	150	160	120	290	0	75
	25	315	.	180	180	180	210	315	355

Rohwerte - Tabelle 1: BLM (bucco - linguo - masticatorisches) - Syndrom.

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	1000	757	901	739	739	612	415	324
	6	1000	682	591	.	545	.	591	530
	11	1000	208	208	319	416	2015	2083	1598
	12	1000	788	162	60	0	404	444	404
	13	1000	708	250	0	0	0	167	250
	14	1000	857	976	834	881	809	714	857
	16	1000	.	256	0	0	641	1667	1795
	17	.	.	.	.	.	.	.	.
	21	1000	.	0	0	444	1500	0	666
	23	1000	677	604	0	.	293	0	385
Gruppe B:	1	1000	1127	1040	462	809	636	347	520
	2	1000	156	208	208	0	208	416	625
	3	1000	445	578	755	511	178	400	267
	7	1000	538	769	769	692	615	307	307
	8	1000	1365	241	883	723	723	642	0
	9	1000	1448	1034	414	414	758	931	276
	19	1000	.	694	601	289	231	0	665
	20	1000	.	605	450	326	326	792	761
	22	1000	840	685	262	315	630	368	368
	24	1000	444	755	711	355	1111	0	333
	25	1000	714	476	476	524	571	857	690

Rohwerte - Tabelle 2: BLM (bucco - linguo - masticatorisches) - Syndrom, Prozentwerte.

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	180	210	210	120	120	100	80	0
	6	225	270	270	(255)	240	.	270	270
	11	60	30	30	60	60	210	150	80
	12	180	180	0	0	0	100	120	100
	13	195	160	0	0	0	0	0	0
	14	.	.	.	.	.	.	.	.
	16	0	(0)	0	0	0	0	90	90
	17	.	.	.	.	.	.	.	.
	21	80	.	0	0	80	150	0	120
	23	225	120	80	0	.	0	0	0
Gruppe B:	1	255	210	180	80	180	100	0	0
	2	225	0	0	0	0	0	0	0
	3	150	80	80	80	80	0	100	0
	7	225	210	180	180	150	180	120	120
	8	90	160	0	100	100	100	80	0
	9	110	210	150	0	0	100	120	0
	19	135	.	120	60	0	0	0	80
	20	165	.	80	30	30	30	75	75
	22	80	80	80	0	0	100	0	0
	24	100	0	80	80	80	80	0	0
	25	35	90	60	60	60	70	105	145

Rohwerte - Tabelle 3: Unterkiefer - Dyskinesien (Kauen / Mahlen / Öffnen und Schließen des Mundes).

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	1000	1'67	1167	667	667	556	444	0
	6	1000	200	1200	.	1067	.	1200	1200
	11	1000	500	500	1000	1000	3500	2500	1333
	12	1000	1000	0	0	0	556	667	556
	13	1000	821	0	0	0	0	0	0
	14	.	.	.	.	.	.	.	.
	16	.	.	.	.	.	.	.	.
	17	.	.	.	.	.	.	.	.
	21	1000	.	0	0	1000	1875	0	150
	23	1000	187	356	0	.	0	0	0
Gruppe B:	1	1000	824	705	314	705	392	0	0
	2	1000	0	0	0	0	0	0	0
	3	1000	533	533	533	533	0	667	0
	7	1000	933	800	800	667	80	533	533
	8	1000	1778	0	1111	1111	1111	889	0
	9	1000	1909	1364	0	0	909	1091	0
	19	1000	(1114)	889	444	0	0	0	592
	20	1000	(544)	484	182	182	182	454	454
	22	1000	1000	1000	0	0	1250	0	0
	24	1000	0	800	800	800	800	0	0
	25	1000	857	571	571	571	667	1000	1381

Rohwerte - Tabelle 4: Unterkiefer - Dyskinesien (Kauen / Mahlen / Öffnen und Schließen des Mundes). Prozentwerte.

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	240	210	210	210	210	180	150	180
	6	225	180	120	.	120	.	120	80
	11	30	0	0	0	0	80	150	150
	12	120	210	80	30	0	100	100	100
	13	195	180	120	0	0	0	80	120
	14	.	.	.	.	.	.	.	.
	16	195	.	60	0	0	60	180	180
	17	.	.	.	.	.	.	.	.
	21	100	.	0	0	0	120	0	0
	23	255	150	150	0	.	80	0	0
Gruppe B:	1	90	180	180	80	100	120	120	180
	2	60	0	0	0	0	0	80	100
	3	150	120	180	180	150	80	80	120
	7	165	0	120	120	120	60	0	0
	8	90	120	60	80	80	80	0	0
	9	180	210	150	120	120	120	150	80
	19	210	.	120	150	100	80	0	150
	20	225	.	150	150	150	150	240	240
	22	270	240	180	100	120	140	140	140
	24	100	0	80	0	0	100	0	0
	25	210	180	120	120	120	140	210	210

Rohwerte - Tabelle 5: Zungen - Dyskinesien (Wälzen / Vorstrecken der Zunge).

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	1000	875	875	875	875	750	625	750
	6	1000	800	533	.	533	.	533	355
	11	1000	0	0	0	0	2667	5000	5000
	12	1000	1750	667	250	0	833	833	833
	13	1000	923	615	0	0	0	615	615
	14	.	.	.	.	.	.	.	.
	16	1000	.	308	0	0	308	923	923
	17	.	.	.	.	.	.	.	.
	21	1000	588	0	0	0	120	0	0
	23	1000	588	588	0	.	314	0	0
Gruppe B:	1	1000	2000	2000	889	1111	1333	1333	2000
	2	1000	0	0	0	0	0	1333	1667
	3	1000	800	1200	1200	1000	533	533	800
	7	1000	0	727	727	727	364	0	0
	8	1000	1333	667	889	889	889	0	0
	9	1000	1167	833	667	667	667	833	444
	19	1000	.	571	714	446	381	0	714
	20	1000	.	667	667	667	667	1067	1067
	22	1000	889	667	370	444	519	519	519
	24	1000	0	80	0	0	1000	0	0
	25	1000	857	571	571	571	667	1000	1000

Rohwerte - Tabelle 6: Zungen - Dyskinesien (Wälzen / Vorstrecken der Zunge). Prozentwerte.

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	135	0	80	80	80	60	0	0
	6	210	0	0	.	0	.	0	0
	11	55	0	.	0	0	0	0	0
	12	195	0	0	0	0	0	0	0
	13	90	0	0	0	0	0	0	0
	14	130	0	40	60	60	60	80	100
	16	.	.	.	.	.	.	.	.
	17	.	.	.	.	.	.	.	.
	21	.	.	.	.	.	.	.	.
	23	0	100	100	0	.	80	0	210
Gruppe B:	1	.	.	.	.	.	.	.	.
	2	100	60	80	80	0	80	80	140
	3	150	0	0	80	0	0	0	0
	7	.	.	.	.	.	.	.	.
	8	90	60	0	0	40	0	0	0
	9	.	.	.	.	.	.	.	.
	19	.	.	.	.	.	.	.	.
	20	.	.	.	.	.	.	.	.
	22	30	0	0	0	0	0	0	0
	24	105	100	90	80	40	110	0	75
	25	.	.	.	.	.	.	.	.

Rohwerte - Tabelle 7: Periorale Hyperkinesen

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	5	90	90	90	70	100	100	70	60
	6	100	80	110	.	110	.	80	80
	11	30	20	10	10	10	30	40	40
	12	70	70	80	40	30	60	60	70
	13	50	30	20	0	0	0	10	20
	14	10	0	0	10	10	10	10	10
	16	30	.	10	0	0	40	70	60
	17	10	.	0	0	0	0	0	10
	21	30	.	0	0	20	70	20	50
	23	50	60	50	0	.	60	20	20
Gruppe B:	1	50	40	40	40	40	40	30	20
	2	65	10	10	10	0	10	20	30
	3	65	70	50	70	40	20	40	20
	7	55	20	50	50	50	40	20	30
	8	35	60	10	50	50	50	30	0
	9	30	40	40	20	20	30	40	10
	19	50	.	20	20	20	20	0	40
	20	65	.	70	40	30	40	70	70
	22	50	40	50	20	20	40	30	50
	24	35	20	50	40	0	40	0	20
	25	50	40	30	30	30	40	50	90

Rohwerte - Tabelle 8: Oro - faziale Bewegungsstörungen (SKAUB - Skala).

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	12	40	10	0	0	0	0	0	0
	13	150	0	0	0	0	0	0	100
	14	108	40	60	60	0	0	0	0
	17	75	40	40	0	40	0	100	80
	23	25	0	0	0	.	0	0	0
Gruppe B:	2	180	100	150	0	100	100	120	0
	22	120	0	80	0	60	0	120	0
	24	255	270	180	180	180	180	0	120

Rohwerte - Tabelle 9: Dyskinesien der Finger

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	6	90	120	80	.	80	.	120	120
	12	105	0	0	0	0	0	120	120
	14	120	180	150	120	120	120	150	180
	17	100	.	120	60	60	80	120	120
	23	85	80	0	60	.	0	0	0
Gruppe B:	2	60	0	0	0	0	0	0	0
	7	135	120	100	0	0	0	0	100
	19	100	.	180	120	120	120	150	150
	20	150	0	120	120	90	120	180	180
	24	165	80	60	60	120	160	0	210
	25	0	0	0	80	0	0	180	150

Rohwerte - Tabelle 10: Dyskinesien der Zehen.

Gruppe A:	6	1000	1333	889	889	889	1333	1333	1333
	12	1000	0	0	0	0	0	1143	1143
	14	1000	1500	1500	1000	1000	1000	1250	1500
	17	1000	1500	1200	600	600	800	1200	1200
	23	1000	941	0	706	(353)	0	0	0
Gruppe B:	2	1000	0	0	0	0	0	0	0
	7	1000	889	741	0	0	0	0	741
	19	1000	(1800)	1800	1200	1200	1200	1500	1500
	20	1000	1000	800	800	600	800	1200	1200
	24	1000	485	364	364	727	1000	0	1273

Rohwerte - Tabelle 11: Dyskinesien der Zehen. Prozentwerte.

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	70	0	0	0	0	0	0	0
	6	180	135	100	.	80	0	120	80
	11	0	0	0	0	0	60	120	135
	12	135	150	100	80	80	70	120	120
	13	70	180	0	0	0	0	0	0
	14	150	180	180	150	150	180	150	180
	17	180	.	120	60	80	80	120	150
	21	0	0	0	0	0	0	80	0
	23	150	80	0	60	.	110	0	0
Gruppe B:	2	135	0	60	40	0	0	0	0
	3	50	0	0	0	0	0	0	0
	7	195	80	80	40	0	40	40	0
	19	150	.	120	120	150	150	150	180
	20	210	.	150	150	180	150	210	210
	24	210	180	60	120	120	165	0	210
	25	0	80	80	80	80	0	180	180

Rohwerte – Tabelle 12: Dyskinesien der Fußgelenke

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	2	1000	0	0	0	0	0	0	0
	6	1000	750	556	(550)	444	(667)	667	500
	12	1000	1111	741	593	593	519	889	889
	13	1000	2571	0	0	0	0	0	0
	15	1000	1200	1200	1000	1000	1200	1000	1200
	17	1000	917	667	333	444	444	667	833
	23	1000	533	0	400	(533)	733	0	0
Gruppe B:	2	1000	0	444	444	0	0	0	0
	3	1000	0	0	0	0	0	0	0
	7	1000	410	410	205	0	205	205	0
	9	1000	0	0	0	0	0	0	0
	19	1000	(900)	800	800	1000	1000	1000	1200
	20	1000	786	714	714	857	714	1000	1000
	24	1000	857	286	571	571	786	0	1000

Rohwerte - Tabelle 13: Dyskinesien der Fußgelenke, Prozentwerte.

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	30	0	0	(0)	0	(0)	0	0
	11	40	10	20	10	10	10	0	0
	12	30	40	20	50	50	50	50	70
	13	10	0	0	0	0	0	0	0
	14	0	0	0	0	0	0	0	0
	16	10	.	140	140	80	90	70	10
	17	5	.	30	20	30	20	10	10
	21	35	.	30	20	20	50	50	30
	23	45	40	20	30	.	20	20	20
Gruppe B:	1	40	0	20	10	10	80	10	
	2	5	0	0	0	0	0	0	0
	3	25	20	10	10	10	.	20	20
	7	30	.	40	50	50	50	50	50
	8	35	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0	0	0
	19	30	.	0	0	0	0	0	0
	20	5	.	0	0	0	0	0	0
	22	0	0	(2)	0	3	0	0	0
	24	20	30	10	30	30	30	20	40
	25	5	10	10	0	0	10	0	10

Rohwerte – Tabelle 14: Parkinsonoid (SIMPSON & ANGUS – Skala)

		02	04	06	08	10	14	16	18
Gruppe A:	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	30	0	0	.	0	.	0	0
	11	50	20	20	10	10	10	0	0
	12	20	40	0	60	40	70	60	50
	13	10	0	0	0	0	0	0	0
	14	0	0	0	0	0	0	0	0
	16	20	.	130	130	130	80	70	10
	17	30	.	60	50	60	50	20	40
	21	40	.	50	20	20	20	30	20
	23	50	40	30	30	.	20	20	20
Gruppe B:	1	25	0	10	10	10	10	10	0
	2	5	0	0	0	0	0	0	0
	3	20	20	30	30	20	30)	30	20
	7	80	70	60	50	60	60	60	60
	8	50	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0	0	0
	19	20	.	0	0	0	0	0	0
	20	10	.	0	0	0	0	0	0
	22	0	0	.	0	30	0	0	0
	24	20	30	10	30	30	20	20	20
	25	5	10	10	0	0	10	0	10

Rohwerte - Tabelle 15: Parkinsonoid (Eigene Skala).

Gruppe A:	4	1786	2038	1799
	6	3344	.	2924
	11	568	552	407
	12	826	2694	1421
	13	411	2448	418
	14	.	1234	733
	16	367	1507	374
	17	2209	2607	2368
	21	1887	2771	1935
	23	1503	2815	684
Gruppe B:	1	2237	3381	1969
	2	291	1227	313
	3	1055	2702	780
	7	343	3053	272
	8	195	2376	.
	9	403	2358	2212
	19	632	5112	459
	20	242	3133	333
	22	266	1835	456
	24	165	1722	158
	25	524	921	421

Rohwerte - Tabelle 16: Prolaktin - Serumspiegel (/uIU / ml).
Aus technischen Gründen sind die Prolaktin - Serumspiegel für beide Gruppen in der folgenden Reihenfolge angegeben: Messung unter Placebo - unter Tiaprid - unter Placebo.

Gruppe A:	4	949
	6	.
	11	.
	12	477
	13	762
	14	321
	16	529
	17	738
	21	640
	23	1043
Gruppe B:	1	383
	2	796
	3	1591
	7	1224
	8	100
	9	851
	19	1515
	20	1359
	22	796
	24	496
	25	526

Rohwerte - Tabelle 17: Tiaprid - Serumspiegel (ng / ml).

7.3 SKALEN

1. SKALA FÜR ABNORMALE UNWILLKÜRLICHE BEWEGUNGEN = SKAUB*

(Abnormal Involuntary Movement Scale = AIMS)

lfd. Nr.

Untersuchung	Patient	Formblatt	Zeitraum	Untersucher	Krankenhaus
(1–6)	(7–9)	(10–12)	(13–15)	(16–17)	(79–80)

Name des Patienten	Geschlecht	Name des Untersuchers	Datum

Diagnose	WHO-Nr.	Medikamentöse Therapie z. Z. pro die

Medikamentenanamnese **

Insgesamt verabreichtes neuroleptisches Wirkungsquantum:***

Anmerkungen: Lesen Sie die Prüfungsmethode (Rückseite) vor der Untersuchung.
Zur Beurteilung der Bewegungen: Geben Sie den größten Schweregrad an, der beobachtet wurde. Beurteilen Sie die Bewegungen, die unter einer Aktivierung zustande kommen, eine Stufe geringer als die spontan beobachteten.

Schlüssel: 0 = keine 1 = minimal, möglicherweise sogar normal 2 = leicht 3 = mäßig 4 = schwer

		(Bitte den Grad umkreisen)					Karte 01 (18–19)
FAZIALE und ORALE BEWEGUNGEN	1. **Mimische Muskulatur,** z. B. Bewegungen der Stirn, der Augenbrauen, der periorbitalen Region, der Wangen, einschließlich Stirnrunzeln, Blinzeln, Lächeln, Grimassieren	0	1	2	3	4	(20)
	2. **Lippen und perlorale Gegend,** z. B. Lippenpitzen, Schmollen, Schmatzen	0	1	2	3	4	(21)
	3. **Kiefer,** z. B. Beißen, Zähneaufeinanderbeißen, Kauen, Mundöffnen, Querbewegungen	0	1	2	3	4	(22)
	4. **Zunge:** Beurteilen Sie lediglich eine vermehrte Bewegung sowohl in als auch außerhalb des Mundes, nicht das Aufrechterhalten dieser Bewegung	0	1	2	3	4	(23)
EXTREMITÄTEN-BEWEGUNGEN	5. **Obere Extremität** (Arme, Handgelenk, Hände, Finger), einschließlich choreatischer Bewegungen (wie z. B. schnelle, objektiv unabsichtliche, unregelmäßige spontane), athetotische Bewegungen (wie z. B. langsame, unregelmäßige, komplexe, schneckenförmige). Nicht zu beurteilen ist der Tremor (sich wiederholende, regelmäßige, rhythmische Bewegungen)	0	1	2	3	4	(24)
	6. **Untere Extremität** (Beine, Knie, Sprunggelenke, Zehen), z. B. Außenrotation, Fußtippen, Fersenklopfen, Fußwinden, Pronation und Supination	0	1	2	3	4	(25)
RUMPF-BEWEGUNGEN	7. **Nacken, Schulter, Hüfte,** z. B. Schaukeln oder Wiegen, Verrenken, Krümmen, Hüftendrehen	0	1	2	3	4	(26)
GESAMTBEURTEILUNG	8. Schweregrad der abnormalen Bewegungen	0	1	2	3	4	(27)
	9. Behinderung aufgrund der abnormalen Bewegungen	0	1	2	3	4	(28)
	10. Das Bewußtsein des Patienten über die abnormalen Bewegungen. Bewerten Sie nur die Angaben des Patienten! **Schlüssel:** 0 = nicht bewußt; 1 = bewußt, nicht quälend; 2 = bewußt, etwas quälend, 3 = bewußt, mäßig quälend; 4 = bewußt, äußerst quälend	0	1	2	3	4	(29)
ZAHN-STATUS	11. Ständige Probleme mit Zähnen oder Prothesen	0 nein				1 ja	(30)
	12. Trägt der Patient gewöhnlich eine Prothese	0 nein				1 ja	(31)

*Quelle: Psychopharmacology Resarch Branch, NIMH, ADAMHA, DHEW, Rockville, Maryland, U.S.A. Obersetzung aus dem Englischen: F. KULHANEK, München. **Gegenüber dem Original ergänzt. *** = Gesamtdosis in mg Chlorpromazin.

Untersuchungsmethode

Beobachten Sie den Patienten in Ruhe entweder vor oder nach der Untersuchung unauffällig, z. B. im Wartezimmer!

Benutzen Sie für die Untersuchung einen harten und feststehenden Stuhl ohne Armlehnen!

---

1. Fragen Sie den/die Patienten/Patientin, ob er/sie irgend etwas im Mund hat (Kaugummi, Bonbons etc.), und wenn ja, bitten Sie ihn/sie, es zu entfernen!

2. Fragen Sie den/die Patienten/Patientin nach dem **jetzigen** Zustand seiner/ihrer Zähne! Fragen Sie den/die Patienten/Patientin, ob er/sie Prothesen trägt: Machen die Prothesen dem/der Patienten/Patientin **jetzt** Beschwerden?

3. Fragen Sie den/die Patienten/Patientin, ob er/sie irgendwelche Bewegungen im Mund, im Gesicht, an den Händen oder Füßen bemerkt! Wenn ja, bitten Sie darum, sie zu beschreiben und anzugeben, in welchem Ausmaße der/die Patient/Patientin belästigt wird oder in welchem Umfang seine/ihre Tätigkeiten beeinträchtigt werden!

4. Lassen Sie den/die Patienten/Patientin auf den Stuhl sitzen mit den Händen auf den Knien, die Beine etwas auseinandergestellt, die Füße flach auf dem Boden! Während der/die Patient/Patientin diese Haltung einnimmt, suchen Sie am ganzen Körper nach Bewegungen!

5. Bitten Sie den/die Patienten/Patientin, im Sitzen die Hände frei hängen zu lassen: Bei Patienten zwischen den Beinen, bei Patientinnen, die ein Kleid tragen, über die Knie! (Achten Sie auf die Hände und andere Körperregionen!)

6. Bitten Sie den/die Patienten/Patientin, den Mund zu öffnen. (Achten Sie auf die nicht bewegte Zunge innerhalb des Mundes!) Wiederholen Sie diesen Vorgang!

7. Bitten Sie den/die Patienten/Patientin, die Zunge herauszustrecken! (Achten Sie auf Abnormitäten der Zungenbewegung!) Wiederholen Sie diesen Vorgang!

*8. Bitten Sie den/die Patienten/Patientin, mit jedem Finger auf den Daumen zu tippen, und zwar so schnell wie möglich für 10–15 Sekunden; zuerst allein mit der rechten Hand, dann allein mit der linken Hand! (Achten Sie auf Gesichts- und Beinbewegungen!)

9. Beugen und strecken Sie getrennt den rechten und linken Arm des/der Patienten/Patientin. (Registrieren Sie jegliche Rigidität und dokumentieren Sie sie auf DOTES**!)

10. Bitten Sie den/die Patienten/Patientin aufzustehen! (Beobachten Sie ihn/sie im Profil. Achten Sie wiederum auf alle Körperregionen einschließlich der Hüften!)

*11. Bitten Sie den/die Patienten/Patientin, beide Arme nach vorne mit den Handflächen nach unten auszustrecken! (Beobachten Sie den Rumpf, die Beine und den Mund!)

*12. Lassen Sie den/die Patienten/Patientin einige Schritte gehen, dann wenden und zum Stuhl zurückkommen. (Achten Sie auf Hände und Gangart!) Wiederholen Sie diesen Vorgang!

---

* = aktivierte Bewegungen

** = Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale

2. Eigene Spätdyskinesie - Skala (SD - Skala)

	F (0 - 6)	A (0 - 6)	H (1 - 3)
A. Kopf			
1. Augenschließen			
2. Tremor der Augenlider			
3. Schnutenbildung und Vorstülpen der Lippen			
4. Schmatzen			
5. Wälzbewegungen der Zunge			
6. Vorstrecken der Zunge			
a. Rhythmisch			
b. dauernd			
c. Fly-catcher			
7. Choreoathetoide Bewegungen der Zunge			
8. Kaubewegungen			
9. Mahlbewegungen			
10. Öffnen und Schließen des Mundes			
11. Periorale Myoklonien			
12. Periorale Hyperkinesen			
13. Zungenstrecktest			
14. Zungenhypertrophie			
B. Hals und Rumpf			
15. Torsionsdystone Bewegungen im Halsbereich			
16. Torsionsdystone Bewegungen des Rumpfes			
17. Schaukelbewegungen des Oberkörpers			
18. Schaukelbewegungen des Beckens			
19. Atemstörungen			
20.			
21.			

	F (0 - 6)	A (0 - 6)	H (1 - 3)
C. Obere Extremitäten			
22. Choreoathetotische Hyperkinesen der Arme - links			
- rechts			
23. Choreoathetotische Bewegungen der Finger - links			
- rechts			
24. Choreoathetotische Bewegungen der Handgelenke - links			
- rechts			
25.			
26.			
D. Untere Extremitäten			
27. Stampfen			
28. Choreoathetotische Hyperkinesen der Fußgelenke - links			
- rechts			
29. Choreoathetotische Hyperkinesen der Zehen - links			
- rechts			
30.			
31.			
E. Beeinträchtigung			
32. funktional (0 - 12)			
33. sozial (0 - 12)			

Verschiedenes			
1. Kopfnicken			
2. Faustschlußbewegung			
3. verwaschene Sprache			
4. Blaue Augen			

Items nach SIMPSON et al. (130)

1. Blinzeln
2. Tremor der oberen Lippe
3. Grimassieren
4. Häufiges Streichen mit der Hand über Gesicht und Haare
5. Reiben der Oberschenkel
6. restless legs
7. rhythmisches Reiben des Daumens gegen die anderen Finger
8. Übereinanderschlagen der Beine

(Bewertung von 0 - 6)

Katatone Bewegungsstörungen (deskriptiv)
Sonstige Bemerkungen

Skalierung:
F = Frequenz:

0 = nicht vorhanden 5 = 41 - 50 / Min
1 = 1 - 10 / Min 6 = 51 - 60 / Min
2 = 11 - 20 / Min
3 = 21 - 30 / Min
4 = 31 - 40 / Min

A = Amplitude:

a) Zungendyskinesien
0 = nicht vorhanden 4 = 1 cm über die Lippen
1 = im Mund 5 = 1 1/2 cm über die Lippen
2 = Anstoßen an die Lippen 6 = 2 cm über die Lippen
3 = 1/2 cm über die Lippen

b) Kieferdyskinesien
0 = nicht vorhanden 4 = 1 1/2 - 2 cm
1 = 0 - 1/2 cm 5 = 2 - 2 1/2 cm
2 = 1/2 - 1 cm 6 = 2 1/2 cm
3 = 1 - 1 1/2 cm

c) alle übrigen Dyskinesien
0 = nicht vorhanden 4 = schwer
1 = minimal 5 = sehr schwer
2 = leicht 6 = extrem, grotesk
3 = mäßig

H = Häufigkeit:
1 = selten
2 = intermittierend
3 = nahezu ununterbrochen

3. Parkinsonoid - Skala nach SIMPSON & ANGUS (126)

1. Gang
2. Tremor
3. Armfall
4. Rigor Schulter
5. Rigor Ellenbogen
6. Rigor Handgelenk
7. Speichelfluß
8. Glabella-Reflex
9. Beinpendeln
10. Kopffall

Skalierung: 0 - 4

4. Eigene Parkinsonoid - Skala

1. Halung
2. Gang
3. Akathisie
4. Sprache
5. Speichelfluß
6. Mimik
7. Epidermale Störungen
8. Tremor Zunge
   Körper
   Arm - rechts
   - links
   Bein - rechts
   - links
9. Bradykinese
10. Rigor Arm - rechts
    - links
    Bein - rechts
    - links
11. Rigor allgemein
12. Reflexe: Glabella - Reflex
    Schnauz - Reflex
    Palmomental - Reflex

Skalierung: 0 - 4

8. LITERATUR

1. Ackenheil, M. / Hippius, H. / Matussek, N. :
Ergebnisse der biochemischen Forschung auf dem Schizophrenie-Gebiet
Nervenarzt 49, 634 - 649 (1978)

2. American College of Neuropsychopharmacology:
Neurological Syndromes Associated with Antipsychotic Drug Use
Arch. Gen. Psychiatry 28, 463 - 467 (1973)

3. Anderson, B.G. / Reker, D. / Ristich, M. / Friedman, E. / Banay-Schwartz, M. / Volavka, J. :
Lecithin Treatment of Tardive Dyskinesia - A Progress Report
Psychopharmacology Bull. 18, 87 - 88 (1982)

4. Ansell, G.B.:
The Biochemical Background to Tardive Dyskinesia
Neuropharmacology 20, 311 - 317 (1981)

5. Aschoff, J.C. (Hg.) :
Die Therapie extrapyramidal-motorischer Erkrankungen mit Tiapridex und künftige Perspektiven mit diesem Wirkstoff. Workshop am 28./29. November 1981 in München.
Stuttgart/New York 1982

6. Asnis, G.M. / Leopold, M.A. / Duvoisin, R.C. / Schwartz, A.H. :
A Survey of Tardive Dyskinesia in Psychiatric Outpatients
Am. J. Psychiatry 134, 1367 - 1370 (1977)

7. Baldessarini, R.J. :
Tardive Dyskinesia: An Evaluation of The Etiologic Association with Neuroleptic Therapy
Can. Psychiatr. Assoc. J. 19, 551 - 554 (1974)

8. Bedard, P. / Parkes, J. / Marsden, C. :
Effect of New Dopamine-blocking Agent (Oxiperomide) on Drug Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease and Spontaneous Dyskinesias
Brit. Med. J. I, 945 - 946 (1978)

9. Bell, R.C. / Smith, R.C. :
Tardive Dyskinesia: Characterization and Prevalence in a Statewide System
J. Clin. Psychiatry 39, 39 - 47 (1978)

10. Bobruff, A. / Gardos, G. / Tarsy, D. / Rapkin, R.M. / Cole, J.D. / Moore, P. :
Clonazepam and Phenobarbital in Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 138, 189 - 193 (1981)

11. Boggio, M. :
L'instabilité du vieillard. Une thérapeutique originale: le tiapride
Sem. Hôp. Paris 53, 58 - 60 (1977)

12. Bowers, M. B. :
5-Hydroxyindoleacetic Acid (5 HIAA) and Homovanillic Acid (HVA) Following Probenecid in Acute Psychotic Patients Treated with Phenothiazines
Psychopharmacologia 28, 309 - 318 (1973)

13. Brion, S. / Guerin, R. :
Action d'une molécule neurotrope originale dans certains syndromes neurologiques (mouvements anormaux et algies diverses)
Sem. Hôp. Paris 53, 40 - 44 (1977)

14. Broustra, R. / Duffau-Lagarrosse, J. / Pribat, A.
Le tiapride en milieu gériatrique:
Sem. Hôp. Paris 53, 55 - 57 (1977)

15. Buruma, O.J.S. / Roos, R.A.C. / Bruyn, G.W. / Kemp, B. / van der Velde, E.A.:
Tiapride in the Treatment of Tardive Dyskinesia
Acta neurol. scandinav. 65, 38 - 44 (1982)

16. Buruma, O.J.S. / Kemp, B. / Roos, R.A.C. / Franzen, J.M. / van der Velde, E.A. :
Quantification of Choreatic Movements by Doppler Radar
Acta neurol. scandinav. 66, 369 - 377 (1982)

17. Carroll, B. / Curits, G. / Kokmen, E.:
Paradoxical Response to Dopamine Agonists in Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 134, 785 - 789 (1977)

18. Casey, D.E. / Denney, D.:
Pharmacological Characterization of Tardive Dyskinesia
Psychopharmacology 54, 1 - 8 (1977)

19. Casey, D.E. / Gerlach, J. / Simmelsgaard H.
Sulpiride in Tardive Dyskinesia
Psychopharmacology 66, 73 - 77 (1979)

20. Casey, D.E. / Korsgaard, S. / Gerlach, J. / Jørgensen, A. / Simmelsgaard, H.:
Effect of Des-Tyrosine-γ-Endorphin in Tardive Dyskinesia
Arch. Gen. Psychiatry 38, 158 - 160 (1981)

21. Chase, T.N.:
Catecholamine Metabolism and Neurologic Disease
in: Frontiers in Catecholamine Research (Uscdin, E. / Snyder, S.H., Eds.)
New York 1974

22. Chouinard, G. / Annable, L. / Ross-Chouinard, A. / Nestoros, J.N. :
Factors Related to Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 136, 79 - 83 (1979)

23. Choussat, H. :
Tiapride et agitation sénile
Sem. Hôp. Paris 53, 50 - 54 (1977)

24. Christensen, E. / Møller, J.E. / Faurbye, A. :
Neuropathological Investigation of 28 Brains from Patients with Dyskinesia
Acta psychiat. scandinav. 46, 1 - 6 (1975)

25. Claus, D. / Aschoff, J.C. :
Behandlung extrapyramidaler Bewegungsstörungen mit Tiaprid
Arch. Psychiat. Nervenkr. 227, 151 - 158 (1979)

26. Claus,D. / Aschoff, J.C. :
Die Behandlung extrapyramidaler Bewegungsstörungen mit Tiapridex
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 17-22 (1982)

27. Claveria, L. /Teychenne, P. / Calne, D. / Haskayne, L. / Petrie, A. / Pallis, C. / Lodge-Patch, I. :
Tardive Dyskinesia Treated with Pimozide
J. of the Neurological Sciences 24, 393-401 (1975)

28. Clemens, R. / Clemens, U. / Kasakewitsch, R. / Müller-Hübenthal, B.:
Tiapridex in der kontrollierten Prüfung beim alkoholischen Prädelir
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 103-108 (1982)

29. Cloquette, R.:
Traitement ambulatoire de l'éthylisme chronique
Sem. Hôp. Paris 53, 32 - 35 (1977)

30. Cools, A.R. / van Rossum, J.M. :
Excitation-Mediating and Inhibition-Mediating Dopamine-Receptors: A New Concept towards a Better Understanding of Electrophysiological, Biochemical, Pharmacological, Functional and Clinical Data
Psychopharmacologia 45, 243 - 254 (1976)

31. Costall, B. / Naylor, R.J. :
Demonstration neuropharmacologique de l'effet antidyskinétique du tiapride
Sem. Hôp. Paris 53, 72 - 76 (1977)

31.a Costall, B. / Naylor, R.J. / Owen, R.T.:
Investigations Into the Nature of The Peri-Oral Movements Induced by 2-(N,N-Dipropyl) Amino-5, 6-Dihydroxytetralin
Europ. J. Pharmacology 45, 357 - 367 (1977)

32. Costall, B. / Funderburk, W.H. / Leonard,C.A. / Naylor, R.J.:
Assessment of the Neuroleptic Potential of Some Novel Benzamide, Butyrophenone, Phenothiazine and Indol Derivatives
J. Pharm. Pharmacol. 30, 771 - 776 (1978)

33. Costall, B. / Fortune, D.H. / Naylor, R.J. / Nohria, V.:
A Study of Drug Action on Normal and Denervated Striatal Mechanisms
Eur. J. Pharmacology 56, 207 - 216 (1979)

34. Costall, B. / Hui, S.G. / Naylor, R.J. :
Differential Actions of Substituted Benzamides on Pro- and Postsynaptic Dopamin Receptor Mechanisms in the Nucleus accumbens
J. Pharm. Pharmacol. 32, 594 - 596 (1980)

35. Crane, G.E. :
Tardive Dyskinesia in Patients Treated with Major Neuroleptics
Am. J. Psychiatry 124 (Suppl), 40 - 48 (1968)

36. Crane, G.E. :
Persistence of Neurological Symptoms Due to Neuroleptic Drugs
Am. J. Psychiatry 127, 1407 - 1410 (1971)

37. Crane, G.E. :
Persistent Dyskinesia
Brit. J. Psychiatry 122, 395 - 405 (1973)

38. Crane, G.E. / Smeets, R.A.:
Tardive Dyskinesia and Drug Therapy in Geriatric Patients
Arch. Gen. Psychiatry 30, 341 - 343 (1974)

39. Crane, G.E.:
Pseudoparkinsonism and Tardive Dyskinesia
Arch. Neurol. 27, 426 - 430 (1972)

40. DiMascio, A. / Bernardo, D.L. / Greenblatt, D.J. / Marder, J.E. :
A Controlled Trial of Amantadine in Drug-Induced Extrapyramidal Disorders
Arch. Gen. Psychiatry 33, 599 - 602 (1976)

41. Dauverchain, J. / Mandin, A. / Othoniel, J. / Granier, B. / Mallasen, J. :
Utilisation du tiapride chez trente malades éthyliques dans un service de médicine générale
Sem. Hôp. Paris 53, 28 - 31 (1977)

42. Davis, K.L. / Berger, P.A. / Hollister, L.E. :
Choline for Tardive Dyskinesia
The New England J. of Medicine 293, 152 (1975)

43. Davis, K.L. / Berger, R.A.:
Pharmacological Investigations of the Cholinergic Imbalance Hypotheses of Movements Disorders and Psychosis
Biological Psychiatry 13, 23 - 49 (1978)

44. Degkwitz, R. / Binsavk, K.F. / Herkert, H. / Luxenburger, O. / Wenzel, W.:
Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika
Nervenarzt 38, 170 - 174 (1967)

45. Divisia, A. / Girard-Madoux, M.:
Une nouvelle approche thérapeutique en neurologie
Sem. Hôp. Paris 54, 1265 - 1268 (1978)

46. Eckmann, F.:
Zur Problematik von Dauerschäden nach neuroleptischer Langzeitbehandlung
Therapie der Gegenwart 107, 316 - 323 (1968)

47. Edwards, H.:
The Significance of Brain Damage in Persistent Oral Dyskinesia
Brit. J. Psychiatry 116, 271 - 275 (1970)

48. Eggers, Ch.:
Pathophysiologie von Tic-Erkrankungen. Psychophysiologische und neurophysiologische Untersuchungsmethoden - Erfahrungen mit Tiapridax in der Therapie des Tic-Syndroms
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 71 - 84 (1982)

49. Emile, J. / Bastard, J. / Truelle, J.L.:
Utilisation du tiapride en neurologie. Résultats préliminaires
Sem. Hôp. Paris 53, 16 - 20 (1977)

50. Famuyiwa, O.O. / Eccleston, D. / Donaldson,A.A. / Garside, R.F.:
Tardive Dyskinesia and Dementia
Brit. J. Psychiatry 135, 500 - 504 (1979)

51. Fann, W. E. / Lake, C.R.:
On The Coexistence of Parkinsonism And Tardive Dyskinesia
Dis. Nerv. Syst. 35, 324 - 326 (1974)

52. Fann, W.E. / Stafford, J.R. / Malone, R.L. / Frost, J.D. / Richman, B.W.:
Clinical Research Techniques in Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 134, 759 - 762 (1977)

53. Faurbye, A. / Rasch, R.J. / Petersen, B.P. / Brandberg, G. / Pakkenberg, H.:
Neurological Symptoms in Pharmacotherapy of Psychosis
Acta Psychiat. Scand. 40, 10 - 27 (1964)

54. Fonnum, F. :
Location of GAGA-ergic Neurons in the Brain
Psychopharmacology Bull. 13, 26 - 28 (1977)

55. Fortune, D.H. / Costall, B. / Naylor, R.J. :
Tiapride Binds to Mouse Striatal Tissue Pre-Exposed to Dopamin Stimulation
J. Pharm. Pharmacol. 32, 514 - 517 (1980)

56. Friedhoff, A. :
Receptor Sensitivity Modifikation (RSM) - A New Paradigm for the Potential Treatment of Some Hormonal and Transmitter Disturbance
Comprehensive Psychiatry 18, 309 - 317 (1979)

57. Gardos, G. / Cole, J.O. / La Brie, R. :
The Assessment of Tardive Dyskinesia
Arch. Gen. Psychiatry 34, 1206 - 1212 (1977)

58. Gerlach, J. / Reisby, N. / Randrup, A. :
Dopaminergic Hypersensitivity and Cholinergic Hypofunction in the Pathophysiology of Tardive Dyskinesia
Psychopharmacologia 34, 21 - 35 (1974)

59. Gerlach, J. :
Long-Term Effect of Perphenazine on the Substantia Nigra in Rats
Psychopharmacologia 45, 51 - 54 (1975)

60. Gerlach, J. / Thorsen, K. :
The Movement Pattern of Oral Tardive Dyskinesis in Relation to Anticholinergic and Antidopaminergic Treatment
Int. Pharmacopsychiatr. 11, 1 - 7 (1976)

61. Gerlach, J. / Thorsen, K. / Munkvad, I.:
Effect of Lithium on Neuroleptic Induced Tardive Dyskinesia Compared with Placebo in a Double-Blind Cross-Over Trial
Pharmacopsychiatrica 8, 51 - 56 (1975)

62. Gerlach, J. / Thorsen, K. / Fog, R.:
Extrapyramidal Reactions and Amine Metabolites in CSF During Haloperidol and Clozapine Treatment of Schizophrenia.
Psychopharmacologia 40, 341 - 344 (1975)

63. Gerlach, J.:
The Relationship Between Parkinsonism and Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 134, 781 - 784 (1977)

64. Gerlach, J. / Faurbye, A.:
Pathophysiological Aspects of Reversible and Irreversible Tardive Dyskinesia.
in: Fann, W.E. / Smith, R.C. / Davis, J.M. / Domino, E.F. (Eds) Tardive Dyskinesia. Research and Treatment
Jamaica (New York) 1980, 355 - 363

65. Granacher, R.P.:
Differential Diagnosis of Tardive Dyskinesia: An Overview
Am. J. Psychiatry 138, 1288 - 1297 (1981)

66. Grass, H. / Gottschaldt, M.:
Die elektrophysiologische Messung extrapyramidaler Bewegungsstörungen und Therapieergebnisse mit Tiapridex
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 3-12 (1982)

67. Graux, P. / Durocher, A.M. / Frigard, B.:
Action bénéfique du Tiapride sur les mouvements anormaux choréiques ou non de la personne âgée
Lille Med. 23, 271 - 273 (1978)

68. Growdon, J.H.:
Effects of Choline on Tardive Dyskinesia and Other Movements Disorders
Psychopharmacology Bull. 14, 55 - 56 (1978)

69. Haag, H.
Spätdyskinesie. Eine epidemiologische Studie
Diss. München 1983

70. Haddenbrock, S.:
Zur Wirkungsweise und zur Frage zentralorganischer Spätschäden der neuroleptischen Dauerbehandlung
Nervenarzt 37, 199 - 203 (1966)

71. Heinrich, K. / Wegener, I. / Bender. H.-J.:
Späte extrapyramidale Hyperkinesen bei neuroleptischer Langzeittherapie
Pharmakopsychiat. 1, 169 - 195 (1968)

72. HEW, Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration;Abnormal Involuntary Movement Scale
Washington D.C. (1974)

73. Hippius, H. / Lange, J.:
Zur Problematik der späten extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie
Arzneimittelforschung 20, 888 - 890 (1970)

74. Hippius, H. / Logemann, G.:
Zur Wirkung von Dioxyphenylalanin (L-Dopa) auf extrapyramidalmotorische Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie
Arzneimittelforschung 20, 894 - 896 (1970)

75. Hyttel, J.:
Further Evidence that 3H-Cis(Z)flupenthixol Binds to the Adenylate Cyclase-Associated Dopamine-Receptor (D-1) in Rats Corpus Striatum
Psychopharmacology 67, 107 - 109 (1980)

76. Jackson, I.V. / Nuttall, E.A. / Ibe, I.O. / Perez-Cruet, J.:
Treatment of Tardive Dyskinesia with Lecithin
Am. J. Psychiatry 136, 1458 - 1460 (1979)

77. Jeste, D.V. / Potkin, S.G. / Sinha, S. / Feder,S. / Wyatt, R.J.:
Tardive Dyskinesia-Reversible and Persistent
Arch. Gen. Psychiatry 36, 585 - 590 (1979)

78. Jeste, D.V. / Wyatt, R.J.:
Changing Epidemiology of Tardive Dyskinesia: An Overview
Am. J. Psychiatry 138, 297 - 309 (1981)

79. Johnson, G.F.S. / Hunt, G.E. / Rey, J.M.:
Incidence and Severity of Tardive Dyskinesia Increase with Age
Arch. Gen. Psychiatry 39, 486 (1982)

80. Kazamatsuri, H. / Chien, C. / Cole, J.O.:
Therapeutic Approaches to Tardive Dyskinesia. A Review of the Literature
Arch. Gen. Psychiatry 27, 491 - 499 (1972)

81. Kazamatsuri,H. /Chien, C. / Cole, J.O.:
Treatment of Tardive Dyskinesia: II. A Short-Term Efficacy of Dopamin-blocking Agents, Haloperidol, Thiopropazate
Arch. Gen. Psychiatry 27, 100 - 103 (1972)

82. Kazamatsuri, H. / Chien, C. / Cole, J.O.:
Long-Term Treatment of Tardive Dyskinesia with Haloperidol and Tetrabenazine
Am. J. Psychiatry 130, 479 - 483 (1973)

83. Kidger, T. / Barnes, T.R.E. / Trauer, T. / Taylor, P.J.:
Sub-syndromes of Taridive Dyskinesia
Psychological Medicine 10, 513 - 520 (1980)

84. Klawans, H.L.:
The Pharmacology of Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 130, 82 - 86 (1973)

85. Klawans, H.L. / Rubovits, R.:
Effect of Cholinergic and Anticholinergic Agents on Tardive Dyskinesia
J. of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 27, 941 - 947 (1974)

86. Klawans, H.L. / Goetz, C.G. / Perlik, S.:
Tardive Dyskinesia: Review and Update
Am. J. Psychiatry 137, 900 - 908 (1980)

87. Klein, D.F. / Gittelmann, R. / Quitkin, F. / Rifkin, A.:
Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders
Baltimore / London, 2. Aufl. 1980

88. Kocher, R. / Hobi, V. / Linder, M. / Studer, K.:
Zur Therapie mit Dimethylaminoäthanol (Deanol) bei neuroleptikainduzierten Spätdyskinesien
Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 126, 103 - 109 (1980)

89. Laville, C. / Margarit, J.:
Propriétés pharmacodynamiques du tiapride
Sem. Hôp. Paris 53, 77 - 83 (1977)

90. Lees, A.J. / Lander, C.M. / Stern, G.M.:
Tiapride and Sulpiride in Parkinsons Disease
Lancet, II, 1205 (1978)

91. Lhermitte, F. / Signoret, J.L. / Agid, Y.:
Etude des effects d'une molécule originale, le tiapride, dans le traitment des mouvements anormaux d'origine extra-pyramidale
Sem. Hôp. Paris 53, 9 - 15 (1977)

92. Linnoila, M. / Viukari, M. / Hietala, O.:
Effect of Sodium Valproate on Tardive Dyskinesia
Brit. J. Psychiatry 129, 114 - 119 (1976)

92.a Loonen, A.J.M. / Nolen, W.A. / Moleman, P.:
Tiapride Bij Dyskinesia Tarda: Weer Een Beelzebub
Pharm. Weekbl. 117, 1197 - 1198 (1982)

93. Mackay, A.V.P. / Sheppard, G.P.:
Pharmacotherapeutic Trials in Tardive Dyskinesia
Brit. J. Psychiatry 135, 489 - 499 (1979)

94. Mathé, J.F. / Cler, J.M. / Venisse, J.L.:
Utilisation du tiapride dans le traitement de certains mouvements anormaux
Sem. Hôp. Paris 54, 517 - 520 (1978)

95. Möhlenbeck, O.:
Erfahrungen in der Therapie mit Tiapridex bei Tic-Erkrankungen und hirnorganisch bedingten Hyperkinesen
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 91 - 100 (1982)

96. Müller, W.K.:
Der Fall B.K. - Eine Kasuistik zur Diagnostik, Pathogenese und Behandlung der Chorea major
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 41 - 56 (1982)

97. Mukherjee, S. / Rosen, A.M. / Cardenas, C. / Varia, V. / Olarte, S.:
Tardive Dyskinesia in Psychiatric Outpatients. A Study of Prevalence and Association with Demographic, Clinical, and Drug History Variables
Arch. Gen. Psychiatry 39, 466 - 469 (1982)

98. Muller, P. / Seeman, P.:
Dopaminergic Supersensitivity After Neuroleptics: Time-Course and Specificity
Psychopharmacology 60, 1 - 11 (1978)

99. Murphy, D.J. / Hughes, G. / Skaw, G.K.:
Tiapride in Tardive Dyskinesia
Psychopharmacology Bull. 18, 13 - 16 (1982)

100. Naber, D. / Finkbeiner, C. / Fischer, B. / Zander, K.-J. / Ackenheil, M.:
Effect of Long-Term Neuroleptic Treatment on Prolactin and Norepinephrin Levels in Serum of Chronic Schizophrenics: Relations to Psychopathology and Extrapyramidal Symptoms
Neuropsychobiology 6, 181 - 189 (1980)

101. Neumann, N.U.:
Atiologie pharmakogener Hyperkinesen
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 59 - 66 (1982)

102. Newhouse, P. / Bridenbauch, R.H.:
Pharmacologic Characterization and Lecithin
Treatment of a Patient with Spontaneous Oral-
Facial Dyskinesia and Dementia
Am. J. Psychiatry 138, 251 - 252 (1981)

103. Owens, D.G.S. / Hohstone, E.C. / Frith, C.D.:
Spontaneous Involuntary Disorders of Movement
Arch. Gen. Psychiat. 39, 452 - 461 (1981)

104. Paulson, G.W.:
An Evaluation of the Permanence of the "Tardive
Dyskinesia"
Dis. Nerv. Syst. 29, 692 - 694 (1968)

105. Petit, H.:
Les indications du tiapride en pathologie extra-
pyramidale
Lille Med 24, 339 - 344 (1979)

106. Piechowiak, H.:
Die namenlose Pille. Über Wirkungen und Nebenwir-
kungen im therapeutischen Umgang mit Placebo-
Präparaten.
Schweiz. Med. Wschr. 111, 1222 - 1232 (1981)

107. Price, P. / Parkes, J.D. / Marsden, C.D.:
Tiapride in Parkinson's Disease
Lancet, II, 1106 (1978)

108. Przuntek, H.:
Überlegungen zur Pathogenese und Behandlung der Chorea major
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 27 - 34 (1982)

109. Popova, E.N.:
On the Effect of Some Neuropharmacological Agents on the Structure of Various Cytoarchitectonic Formations.
J. Hirnforsch. 9, 71 (1967)

110. Quitkin, F. / Rifkin, A. / Gochfeld, L. / Klein, D.F. :
Tardive Dyskinesia: Are First Signs Reversible?
Am. J. Psychiatry 134, 84 - 87 (1977)

111. Resek, G. / Haines, J. / Sainsbury, P.:
An Ultrasound Technique for the Measurement of Tardive Dyskinesia
Brit. J. Psychiat. 138, 474 - 478 (1981)

112. Richardson, M.A. / Craig, T.J. / Branchey, M.H.:
Intra-Patient Variability in the Measurement of Tardive Dyskinesia
Psychopharmacology 76, 269 - 272 (1982)

113. Richardson, M.A. / Craig, T.J.:
The Coexistence of Parkinsonism-Like Symptoms and Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 139, 341 - 343 (1982)

114. Robillard, J.:
Intérêt du tiapride dans les états du pré-delirium et du delirium tremens
Sem. Hôp. Paris 53, 36 - 39 (1977)

115. Roos, R.A.C. / Buruma, O.J.S. / Bruyn, G.W. / Kemp, B. / van der Velde, E.A.:
Tiapride in the Treatment of Huntington's Chorea
Acta neurol. scandinav. 65, 45 - 50 (1982)

116. Roßnagl, G.:
Besserung der Spätdyskinesie durch Absetzen von Anticholinergica. Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie
Diss. München 1982

117. Rubovits, R. / Patel, B.C. / Klawans, H.:
Effect of Chlorpromazine Treatment on the Threshold for Amphetamine Stereotypy:A Model for Tardive Dyskinesia.
in: Barbeau, A. / Chase, T.N. / Paulson, G.W. (Eds.), Advances in Neurology, Vol. 1, New York 1973, 671 - 679

118. Rüther, E. / Haag, H.:
Therapieprinzipien bei dyskinetischen Syndromen
in: (5), 123 - 132

119. Rust, M.:
Anwendung von Tiaprid bei persistierenden Spätdyskinesien als Folge einer Neuroleptika-Behandlung.
Münch. Med. Wschr. 125, 79 - 80 (1983)

120. Sambin, P.:
Le tiapride dans les céphalalgies
Sem. Hôp. Paris 53, 45 - 49 (1977)

121. Schmidt, W.R. / Jarcho, L.W.:
Persistent Dyskinesia Following Phenothiazine Therapy
Arch. of Neurology 14, 369 - 377 (1966)

122. Schönecker, M.:
Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphen-Applikation
Nervenarzt 28, 35 (1957)

123. Seeler, W. / Kulhanek, F. (Hg.):
Späte extrapyramidale Hyperkinesen
München (1980)

124. Serratrice, G.:
Introduction à l'étude du tiapride et de ses effects neuro-pharmacologiques
Sem. Hôp. Paris 53, 5 - 8 (1977)

125. Shapiro, A.K.:
Placebo Effects in Medicine, Psychotherapy, and Psychoanalysis. in: Bergin, A.E. / Garfield, S.L. (eds.), Handbook of Psychotherapy and Behavior Change: An Empirical Analysis, S.439 - 463
New York (1971)

126. Simpson, G.M. / Angus, J.W.S.:
A Rating Scale for Ectrapyramidal Side Effects
Acta Psychiatr. Scandinav. 212 (Suppl.), 11 - 19 (1970)

127. Simpson, G.M. / Branchey, M. / Lee, J.H. / Voitashevsky, A. / Zoubok, B.:
Lithium in Tardive Dyskinesia
Pharmakopsychiatrica 9,76 - 80 (1976)

128. Simpson, G.M. / Voitashevsky, A. / Young, M.A. / Lee, J.H.:
Deanol in the Treatment of Tardive Dyskinesia
Psychopharmacology 52, 257 - 261 (1977)

129. Simpson, G.M. / Varga, E. / Lee, J.H. / Zoubok,B.:
Tardive Dyskinesia and Psychotropic Drug History
Psychopharmacology 58, 117 - 124 (1978)

130. Simpson, G.M. / Lee, J.H. / Zoubok, B. / Gardos,G.:
A Rating Scale for Tardive Dyskinesia
Psychopharmacology 64, 171 - 179 (1979)

131. Smith, J.M. / Oswald, W.T. / Kucharski, L.T. /
Waterman, L.J.:
Tardive Dyskinesia: Age and Sex Differences in
Hospitalized Schizophrenics
Psychopharmacology 58, 207 - 211 (1978)

132. Smith, R.C. / Tamminga, C.A. / Haraszti, J. /
Pandey, G.N. / Davis, J.M.:
Effects of Dopamine Agonists in Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 134, 763 - 768 (1977)

133. Smith, R.C. / Allen, R. / Gordon, J. / Misra, C. /
Schoolar, J. / Wolff, J. / Ho, B.T.:
Biological and Clinical Studies of Tardive Dyskinesia
Psychopharmacology Bull. 18, 80 - 83 (1982)

134. Steppeler, M.:
Erfahrungen an 35 Patienten mit Tiapridex in der
Behandlung des Alkohol-Delirs
in: Aschoff, J.C. (Hg.): (5), 111 - 120 (1982)

135. Strolin Benedetti, M. / Donath, A. / Malnoe, A.:
Etude pharmacocinétique et métabolique du tiapride chez l'homme:
Sem. Hôp. Paris 53, 69 - 71 (1977)

136. Tamminga, C.A. / Smith, R.C. / Ericksen, S.E. / Chang, S. / Davis, J.M.:
Cholinergic Influences in Tardive Dyskinesia
Am. J. Psychiatry 134, 769 - 774 (1977)

137. Tarsy, D. / Baldessarini, R.J.:
Behavioral Supersensitivity to Apomorphine Following Chronic Treatment with Drugs which Interfere with the Synaptic Funktion of Catecholamines
Neuropharmacology 13, 927 - 940 (1974)

138. Tarsy, O. / Baldessarini, R.J.:
The Pathophysiologic Basis of Tardive Dyskinesia
Biol. Psychiat. 12, 431 - 450 (1977)

139. Trillet, M. / Joyeux, O. / Masson, R.:
Tiapride et mouvements anormaux
Sem. Hôp. Paris 53, 21 - 27 (1977)

140. Villeneuve, A. / Boszomenyi, Z. / Dechambault, M.:
Tentative de traitment de dyskinesia post neuroleptiques de type permanent
Laval Med. 41, 923 - 933 (1970)

141. Villeneuve, A. / Boszomenyi, Z.:
Treatment of Drug-Induced Dyskinesia
Lancet I. 353 - 354 (1970)

142. Wöller, W. / Tegeler, J.:
Späte extrapyramidale Hyperkinesen. Klinik - Prävalenz - Pathophysiologie
Fortschr. Neurol. Psychiat. 51, 131 - 157 (1983)

LEBENSLAUF

27.05.1955	geboren in München als Tochter von Dr. med.Hans Auberger, Arzt und Annemarie Auberger, Lehrerin
1961 - 1965	Grundschule in München
1965 - 1974	Neusprachliches Luise-Schröder-Gymnasium in München. Reifeprüfung im Juni 1974
1974 - 1981	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Dezember 1981	Approbation als Ärztin
Jan. 1982 bis Febr.1984	Arbeit an der vorliegenden Dissertation
seit August 1982	Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft an der Psychiatrischen Klinik der Universität München, seit April 1983 zusätzlich Mitarbeit am Sonderforschungsbereich 116 "Psychiatrische Epidemiologie"